UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1970 N° 146

RECHERCHE DES CARENCES EN IMMUNOGLOBULINES EN PRATIQUE PNEUMOLOGIQUE

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1970

PAR

JEAN-LOUIS GETTE

Membres du Jury

MM.	MIGUERES	*Président*
	ARMENGAUD	*Assesseurs*
	DELAUDE	
	ESCHAPASSE	
	ALBAREDE	*Suppléant*

Imp. LECHA - 1 bis, rue du May - TOULOUSE

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536511_0051

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1970 N° 146

RECHERCHE DES CARENCES EN IMMUNOGLOBULINES EN PRATIQUE PNEUMOLOGIQUE

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1970

PAR

JEAN-LOUIS GETTE

Membres du Jury

MM. MIGUERES	*Président*
ARMENGAUD, DELAUDE, ESCHAPASSE	*Assesseurs*
ALBAREDE	*Suppléant*

Imp. LECHA - 1 bis, rue du May - TOULOUSE

1970

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... MM. **Lazorthes**
ASSESSEUR (MEDECINE). . .. **Monnier**
ASSESSEUR (PHARMACIE). .. **Breuillaud**
DOYENS HONORAIRES ..... **Gorse, Calvet, Brustier.**

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. **Vallois, Tapie, Delas, Riser, Bugnard, Vincent, Morel, Bouisset, Calmettes, Thomas, Lagrot, Dulucq.**

SECTION MEDECINE

Clinique médicale et cardiologique ..... MM. **Mériel.**
Clinique médicale Sud ..... **Gadrat.**
Clinique chirurgicale ..... **Ficat.**
Clinique chirurgicale et gynécologique ..... **Fabre Pierre.**
Clinique chirurgicale et du cancer ..... **Grimoud.**
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..... **Pasquié.**
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique .... **Rieunau.**
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire ..... **Enjalbert**
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..... **Bazex.**
Clinique des maladies des voies urinaires ..... **Lhez.**
Clinique des maladies infectieuses ..... **N...**
Clinique médicale infantile et puériculture ..... **Sorel.**
Clinique médicale de la première enfance ..... **Bardier.**
Clinique de neuro-chirurgie ... **Lazorthes.**
Clinique neurologique et psychiatrique ..... **Géraud.**
Clinique obstétricale ..... **Pontonnier.**
Clinique odonto-stomatologique **Cadenat.**
Clinique ophtalmologique .... **N...**
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale ..... **Calvet.**
Clinique de pneumo-phtisiologie ..... **Delaude.**
Clinique rhumatologique ..... **Ruffié René.**
Accouchement et obstétricie sociale ..... **Jahier.**
Anatomie ..... **Bastide.**
Anatomie appliquée ..... **Poulhès.**
Anatomie pathologique ..... **Fabre Jacques.**
Anesthésie et réanimation..... **Lareng.**
Bactériologie et virologie ..... Mme **Enjalbert.**
Biophysique médicale A ..... MM. **Auvergnat.**
Biophysique médicale B ..... **Bru.**
Chimie biologique ..... **Valdiguié Paul.**
Electro-radiologie ..... **Marquès.**
Embryologie générale ..... **Broussy Jean.**
Hématologie ..... **Ruffié Jacques.**
Histologie ..... **Bimes.**
Hydrologie thérapeutique et climatologie ..... **Darnaud.**
Hygiène et médecine sociale .. **Monnier.**
Immunologie. . . . . **Ducos.**
Médecine légale et médecine du travail ..... **Planques.**
Pathologie chirurgicale ..... **Dambrin.**
Pathologie générale et médecine expérimentale ..... **Sendrail.**
Pathologie médicale ..... **Ribaut.**
Physiologie ..... **Laporte Yves.**
Physiologie appliquée et pharmacologie ..... **Baïsset.**
Sémiologie et clinique médicale **Laporte Jacques.**
Thérapeutique ..... **Dardenne.**

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et embriologie..... MM. **Guilhem.**
Anatomie pathologique ..... **Bouissou**
Biochimie médicale ..... **Douste-Blazy.**
Histologie et embryologie ..... **Planel.**
Maladies infectieuses ..... **Armengaud.**
Oto-rhino-laryngologie ..... **Claux.**
Pathologie médicale ..... **Boulard.**
Physiologie ..... **Montastruc.**
Physiologie ..... **Bessou.**
Physique médicale ..... **Commanay.**
Pneumo-phtisiologie ..... **Migueres.**

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique ..... M. **Fabre Jean.**
Bactériologie, Parasitologie, Biochimie médicale ..... Mme **Lareng.**
Chirurgie générale ..... **Valdiguié Pierre.**
Gédéon.

UNIV. LEIDEN BIBL.

Chirurgie générale ..... **Sarrazin.**
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire ..... **Eschapasse.**
Electro-radiologie ..... **Pons.**
Electro-radiologie ..... **Roulleau.**
Médecine générale et thérapeutique ..... **Bollinelli.**
Ophtalmologie ..... **Déodati.**
Pédiatrie ..... **Dalous.**
Neurochirurgie ..... **Espagno Jacques**
Médecine générale et thérapeutique ..... **Suc.**
Pédiatrie ..... **Régnier.**
Médecine générale ..... **Ribet.**

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Carcinologie ..... MM. **Estrade.**
Médecine générale et thérapeutique ..... **Bès.**
Pathologie expérimentale ..... **Gleizes.**
Médecine générale. . . . . **Arlet J.**
Thérapeutique, Réanimation médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie..... **Salvador M.**
Radiologie. . . . . **Combes P.**
Pneumo-phtisiologie. . . . . **Albarède J.-L.**
Pédiatrie génétique médicale.. **Rochiccioli P.**
Chirurgie générale. . . . . **Escat J.**
Chirurgie générale. . . . . **Costagliola**
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive. . . . . **Utheza Guy**
Urologie. . . . . **Pontonnier F.**
Histologie, Embryologie. Cytogénétique. . . . . **Soleilhavoup**
Biophysique. . . . . **Guiraud R.**
Physiologie. . . . . **Pagés Bernard**
Parasitologie. . . . . **Larrouy**
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang. . . . . **Bierme R.**
Anatomie et organogénèse.... **Juskiewenski S.**

AGREGES

Médecine générale ..... MM. **Calazel.**
Médecine générale ..... **Rascol.**
Médecine générale ..... **Le Tallec.**
Chirurgie générale ..... **Gaubert.**
Dermatologie et syphiligraphie. **Dupré.**
Hydrologie ..... **Denard.**
Médecine légale ..... **Grèzes-Rueff.**
Neurologie et psychiatrie ..... **Gayral.**
Obstétrique ..... **Espagno Guy.**
Ophtalmologie . ..... **Bec.**

AGREGES LIBRES

Chirurgie générale ..... MM. **Souquet.**
Pathologie chirurgicale ..... **Diculafé.**

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Psychiatrie. . . . . M. **Laboucarie.**

SECTION PHARMACIE

Botanique et cryptogamie ..... **N...**
Chimie analytique ..... MM. **Pitet.**
Toxicologie, Hygiène industrielle et Hydrologie..... **Bourbon.**
Chimie pharmaceutique ..... **Blanc.**
Microbiologie ..... **Breuillaud.**
Pharmacie chimique et pharmacodynamie ..... **Caujolle.**
Pharmacie galénique et matière médicale ..... **Stanislas.**
Physiologie, Zoologie et Parasitologie pharmaceutiques ... **Roux.**

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie ..... M. **Couturier.**
Sciences naturelles ..... Mme **Caujolle.**
Toxicologie ..... M. **Broussy G.**

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Chimie organique ..... MM. **Bertrand.**
Zoologie ..... **Gayrel.**

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Botanique ..... Mme **Lascombes.**
Microbiologie. . . . . **Michel G.**
Pharmacodynamie. . . . . **Cros J.**
Physiologie. . . . . **Dumas J.-C.**
Pharmacie galénique. . . . . **Rouffiac R.**
Chimie biologique. . . . . **Soula G.**
Toxicologie. . . . . **Malbosc R.**

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal ..... M. **Roche.**

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES GRANDS-PARENTS

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. MIGUÈRES

Professeur de Pneumo-Phtisiologie,
Médecin des Hôpitaux.

Vous nous faites le très grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse et de juger le travail que vous nous avez confié. Vous nous avez guidé tout au long de son élaboration avec une rigueur et une précision témoins de votre haute culture scientifique que nous avions déjà eu le privilège d'apprécier dans votre enseignement à la Faculté.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer ici notre profonde admiration et notre attachement.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. ARMENGAUD

Professeur à la Faculté.

Nous avons toujours suivi avec intérêt votre enseignement clair et précis.

Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. DELAUDE

Professeur de Clinique de Pneumo-Phtisiologie,
Médecin des Hôpitaux.

En vous demandant de vouloir bien siéger dans notre jury, nous avons désiré vous exprimer toute notre reconnaissance pour l'enseignement que vous nous avez dispensé pendant nos études médicales.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. ESCHAPASSE

Professeur de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire,
Chirurgien des Hôpitaux.

Vous nous avez apporté l'exemple du savoir et du sens clinique durant les six mois passés en Chirurgie Thoracique.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant d'être notre juge.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.-L. ALBARÈDE

Maître de Conférences Agrégé,
Médecin des Hôpitaux.

Nous sommes honorés de votre présence dans le jury.

Soyez assuré de notre gratitude.

Recherche des Carences en Immunoglobulines en pratique Pneumologique

INTRODUCTION

L'aptitude à résister à l'invasion d'un organisme parasite est une fonction complexe mettant en jeu plusieurs mécanismes (Gitlin, 1964).

On peut grouper l'ensemble de ces réactions de défense en trois grandes rubriques :

1° L'immunité tissulaire où le rôle du lymphocyte apparaît essentiel;

2° Les moyens de défense humoraux non spécifiques (Properdine-Lisozyme de Fleming, etc.) ;

3° Enfin, les anticorps dont le déficit se traduit par une chute des gammaglobulines.

Nous ne nous attacherons, dans ce travail, qu'aux carences en immunoglobulines, et laisserons de côté les déficits cellulaires.

Responsables d'une sensibilité particulière aux infections, les agammaglobulinémies (A.G.G.) sont connues depuis 1952 grâce à Bruton qui rapporta l'observation d'un enfant présentant des infections pneumococciques récidivantes.

L'importance des manifestations respiratoires hautes et broncho-pulmonaires, est apparue dès les premières descriptions cliniques des carences en immunoglobulines (Corbeel, Gitlin, Good et Mazitello, Sandford).

Les infections respiratoires attirent l'attention non par leur caractère clinique particulier mais surtout par leur répétition.

Tantôt il s'agit d'une infection chronique dont le type est réalisé par un syndrome bronchorrhéïque (Pernod, Kermarec). La bronchographie peut objectiver de véritables dilatations de bronches ou ne rien montrer et l'on parle alors de bronchite chronique.

Tantôt il s'agit d'épisodes infectieux aigus (bronchites aiguës ou pneumopathies aiguës). Ces infections broncho-pulmonaires récidivantes amènent donc le malade à consulter le pneumologue. C'est pourquoi il nous a paru intéressant, dans un Service de Pneumo-Phtisiologie, de tenter d'évaluer la fréquence des déficits en immunoglobulines parmi les malades qui présentaient un syndrome de bronchorrhée chronique : bronchestasiques et bronchitiques chroniques.

La tuberculose pulmonaire est une complication rarement signalée (Cottalorda, Lemenager, Parkes, Salvioli, Zinneman), des déficits humoraux, l'immunité cellulaire paraissant jouer un rôle prépondérant dans cette affection (Lemenager, Parkes, Salvioli). Nous pouvions disposer dans ce Service d'un nombre important de dossiers de tuberculeux pulmonaires, et rechercher la fréquence d'une carence en anticorps circulants chez ces tuberculeux, de façon à vérifier l'assertion selon laquelle la tuberculose ne complique qu'exceptionnellement un déficit humoral.

Nous avons étudié pour cela 200 dossiers de tuberculeux pulmonaires.

Bruton avait décrit une agammaglobulinémie primitive. Mais la plupart des carences en anticorps sont secondaires.

C'est ainsi qu'Aron, dans une étude portant sur 9 000 sérums d'adultes, trouve 92 déficits secondaires en gammaglobulines contre un seul primitif.

Les affections malignes arrivent en tête parmi les formes secondaires (Aron, 27 % des cas). Selon Varet, expérimentalement, un déficit immunitaire semble favoriser l'obtention des tumeurs. Or, les cancers broncho-pulmonaires prennent une place de plus en plus importante parmi ces tumeurs. Le nombre des carcinomes bronchiques primitifs a, par exemple, doublé entre 1950 et 1959 et arrive au 3e rang après les néoplasmes de l'estomac et de l'intestin (Bariéty, Delarue, Paillas, Rullière).

Aussi nous a-t-il paru intéressant de consacrer un chapitre de cette thèse à la recherche du syndrome immunoprive au cours des cancers bronchiques primitifs et secondaires.

Le diagnostic d'une agammaglobulinémie en pneumologie peut se concevoir en plusieurs étapes.

Les manifestations respiratoires, par leur aspect récidivant, éveillent la curiosité et font rechercher également dans l'anamnèse, des manifestations extra-thoraciques et notamment digestives. Suggéré par ces infections à répétition, le diagnostic sera porté par l'étude des protéines sanguines. On peut faire appel à deux examens qui, loin de s'exclure, se complètent :

1. *L'électrophorèse* qui est la méthode de routine et qui constitue un moyen de dépistage. Mais il ne faut demander à cette méthode que ce qu'elle peut donner. Elle permet d'estimer de façon globale un déficit quantitatif et n'analyse pas les diverses fractions de gammaglobulines. L'immuno-globuline G constitue, par exemple, la majeure partie du pic gamma (75 % des gammaglobulines pour KERMAREC, PERNOD) et donc l'électrophorèse ne peut pas mettre en évidence un déficit isolé en IgA ou en IgM;

2. Pour ce faire, il faut utiliser le second examen : *l'immunoélectrophorèse* qui, seule, peut mettre en évidence l'existence de carences dissociées portant sur les IgA, IgG ou IgM. Un tel déficit dissocié échappe à l'électrophorèse si globalement le taux des gammaglobulines n'est pas abaissé de façon nette alors qu'une ou deux fractions peuvent être sensiblement diminuées. Mais inversement, s'il existe une carence modérée, également répartie sur les trois immunoglobulines, cette technique peut ne pas la mettre en évidence. Il faut, en effet, une diminution assez importante du taux des gammaglobulines (40 à 50 %) pour modifier les arcs de précipitation spécifique antigène-anticorps de l'immunoélectrophorèse et il faudrait, pour avoir un dosage quantitatif plus précis, employer des méthodes immunochimiques particulières (OUDIN).

Au terme de ces examens, il est donc possible d'apprécier l'importance quantitative d'un déficit et son caractère global ou dissocié.

La carence en immunoglobulines entraîne un syndrome par manque d'anticorps (Barandun). Ce sydrome déjà évident cliniquement, peut être objectivé par une étude immunologique qui comprend :

1. L'étude des agglutinines naturelles (Isohémagglutinines A ou B) ;

2. L'étude des anticorps antibactériens et antiviraux (Streptocoque, typhoïde, diphtérie, tétanos, poliomyélite, etc.) ;

3. L'étude des sollicitations antigéniques : réponse aux diverses vaccinations.

Ces examens permettent de mettre en évidence une déficience purement qualitative (Cattan, Vésin) des immunoglobulines n'apparaissant pas à l'électrophorèse.

La recherche des carences en anticorps en pratique pneumologique nécessite donc une enquête clinique et immunologique complète des malades.

Notre étude, dans cette thèse, a été faite sur des dossiers de malades dont certains sont assez anciens (1963) et qui ne comportaient généralement pas d'immunoélectrophorèse, lorsque l'électrophorèse standard s'était révélée normale.

Les dosages d'anticorps spontanés ou provoqués par la vaccination ont été peu pratiqués. Enfin, l'anamnèse peut avoir été incomplète puisque faite par des personnes n'ayant pas l'arrière pensée d'une recherche de carences en immunoglobulines.

Il s'agit donc d'une recherche rétrospective grossière, basée essentiellement sur l'électrophorèse des protéines sanguines, et il est certain que nous aurions pu trouver un nombre plus important de carences, si chaque dossier avait comporté une étude clinique et immunologique rigoureuse et systématique.

Le chapitre I étudiera la recherche des carences en immunoglobulines au cours des dilatations de bronches.

Le chapitre II portera sur cette même recherche au cours des bronchites chroniques.

Le chapitre III sera consacré à la tuberculose pulmonaire

Dans le chapitre IV, sera exposée la recherche des déficits en anticorps au cours des cancers broncho-pulmonaires primitifs ou secondaires.

Le chapitre V sera consacré à une brève étude comparative des résultats obtenus dans les quatre affections.

HISTORIQUE

Bruton, en 1952, rapporte l'observation d'un enfant enfant de 4 ans, présentant des infections pneumococciques à répétition, liées à un trouble humoral; l'absence de gammaglobulines. La mise en évidence de ce déficit quantitatif global en anticorps circulants a pu se faire grâce à l'électrophorèse en veine liquide des protides sanguins, mise au point en 1937 par Tiselius, et l'électrophorèse de zones sur papier, puis sur gélose et gel d'amidon (1948, 1950 : Machebœuf, Grassmann, Hannig, Gordon). Cette carence en anticorps se traduisait à l'électrophorèse par une absence de pic gamma.

Au fur et à mesure de l'amélioration des techniques, les différents groupes de globulines et notamment les gammaglobulines, ont pu être disséqués.

Ainsi, l'électrophorèse en gélose de Gordon (1950) permet à Grabar, Williams (1953) de mettre au point une technique immunoélectrophorétique d'analyse des immunoglobulines et d'individualiser des IgA, IgG, IgM, et plus récemment des IgD et IgE.

Une étape était donc franchie entre l'appréciation uniquement globale et quantitative d'un déficit et son analyse qualitative. L'immunoélectrophorèse permet ainsi de mettre en évidence l'existence de carences dissociées en anticorps portant sur les IgA, IgG, IgM (Giedeon, Scheidegger, 1957). Loin de s'opposer, électrophorèse et immunoélectrophorèse ne font que se compléter. Si l'électrophorèse n'est qu'une méthode quantitative et globale, l'immunoélectrophorèse est avant tout qualitative. En effet, il faut un déficit quantitatif important en immunoglobulines (Grabar, Burtin) pour modifier les arcs de précipitation.

Mais la mise au point des dosages immunochimiques (Oudin) permit d'aller plus loin dans l'appréciation quantitative d'une carence immunitaire, et montra que le terme d'agammaglobulinémie pris au sens strict, n'était pas exact puisqu'il existait toujours des traces de gammaglobulines (20 mg par litre de sérum : dans les formes congénitales; 100 mg par litre dans les formes acquises, Seligmann, Lamy).

Enfin, l'étude de la capacité immunologique, par le dosage des anticorps antibactériens et antiviraux spontanés, et par les sollicitations antigéniques, compléta la recherche du syndrome de carence immunitaire en faisant apparaître des déficiences de la valeur fonctionnelle des immunoglobulines (Cattan, Vésin, 1960).

Depuis Bruton, donc grâce aux progrès techniques et en particulier à la découverte de l'immunoélectrophorèse, à la mise au point des dosages immunochimiques, et à l'étude de la capacité des anticorps immuns, il fut possible d'aller plus loin dans la recherche des déficits en immunoglobulines.

Cependant, quelle que soit la forme, congénitale ou acquise, globale ou dissociée, quantitative ou qualitative, de ce trouble humoral, les manifestations cliniques sont stéréotypées et caractérisées par l'existence d'infections récidivantes. Tous les auteurs s'accordent à reconnaître aux infections broncho-pulmonaires et notamment aux suppurations bronchiques aiguës ou chroniques, une place essentielle. Tandis que les cancers et la tuberculose pulmonaire semblent être plus le fait d'un trouble de l'immunité cellulaire qu'humorale.

RECRUTEMENT ET MOYENS D'ÉTUDE

A. Recrutement.

Nous avons colligé 494 dossiers de malades hospitalisés de 1963 à 1969 au C.H.U. de Purpan, dans le Service de Pneumologie du Professeur Miguères.

En dehors de deux fillettes de 10 et 14 ans, notre recrutement est exclusivement adulte, étant entendu que nous parlerons d'adultes à partir de l'âge de 18 ans.

La répartition de ces malades en fonction de leur âge, de leur sexe et par groupe d'affections, est la suivante :

1. *Age :*

Moins de 40 ans	141
De 40 à 60 ans	127
Plus de 60 ans	226

2. *Sexe :*

Femmes	122
Hommes	372

3. *Diagnostic d'hospitalisation :*

Bronchestasies 94
dont 32 femmes
62 hommes

représentant la totalité des malades traités dans le Service pour cette affection.

Bronchites chroniques : 100 prises au hasard
dont 27 femmes
73 hommes

Tuberculose pulmonaire : 200 non sélectionnées
42 femmes
158 hommes

Cancers broncho-pulmonaires : 100

21 femmes

79 hommes

dont 72 cancers primitifs

26 cancers secondaires

2 cancers dont l'origine n'a pu être précisée.

B. Moyens d'étude.

Notre recherche rétrospective des carences immunitaires s'appuyait sur trois sortes de données :

— Tout d'abord, l'étude attentive dans les dossiers, des antécédents cliniques des malades pour mettre en évidence l'existence éventuelle d'infections répétées broncho-pulmonaires, associées à d'autres manifestations extra-thoraciques et notamment digestives;

— Puis, l'examen des protéinogrammes sanguins, souvent répétés, effectués chez ces patients. Nous considérons non seulement le pourcentage des gammaglobulines, mais aussi leur valeur absolue exprimée en grammes par litre de sérum et retenons comme pathologiques, ou du moins suspects, les pourcentages inférieurs à 14 % en nous référant à Fine, et les valeurs absolues situées au-dessous de 8 g ‰ (Seligmann, Lamy) ;

— Cet examen étant insuffisant dans les formes dissociées ou purement qualitatives, nous avons recherché dans les dossiers d'autres arguments en faveur d'un syndrome immuno-déficitaire :

1° *L'immunoélectrophorèse* nécessaire dans les carences dissociées;

2° *La recherche du taux des anticorps antibactériens ou antiviraux* spontanés ou provoqués par une vaccination, seule susceptible de nous renseigner sur la valeur fonctionnelle des immunoglobulines.

CHAPITRE PREMIER

RECHERCHE DES CARENCES EN IMMUNOGLOBULINES AU COURS DES DILATATIONS DES BRONCHES

Introduction.

Tous les auteurs soulignent la place privilégiée des bronchectasies comme complication de l'agammaglobulinémie et l'importance des cas publiés dans la littérature mondiale en fait foi (Collins, Israël-Asselain, Miguères, Minetto, Œlnitz). Ainsi, pour Gross, les dilatations des bronches sont présentes dans 21 % des cas d'agammaglobulinémies acquises, et pour Good Mazitello, dans 17 % des cas congénitaux et 30 % des cas de l'adulte. R. Jean, Julien Marie, Israël-Asselain attribuent aux bronchopneumopathies récidivantes les altérations bronchiques aboutissant à ces bronchectasies. A l'inverse, la proportion d'agammaglobulinémies parmi les dilatés bronchiques est infime; Israël Asselain, qui a pratiqué systématiquement des électrophorèses chez ces malades porteurs de dilatations des bronches, en trouve 1 sur 50, Miguères 2 sur 56, Pittman 1 sur 52, Suhs 4 sur 155 malades atteints de dilatations des bronches ou de bronchites chroniques, Cette fréquence de l'agammaglobulinémie chez les bronchectasiques serait probablement plus grande si une enquête systématique plus approfondie, ne s'arrêtant pas à l'électrophorèse sanguine lorsque celle-ci est normale, était pratiquée.

Nous avons, pour notre part, étudié les dossiers de 94 malades traités pour cette affection dans le Service.

Toutes les dilatations de bronches ont, bien entendu, été vérifiées par des bronchogrammes. Nous avons distingué les dilatations de bronches primitives et les dilatations de bronches secondaires et classé celles-ci d'après leur étiologie.

— DDB I : 63
— DDB II : 31

— Tuberculoses pulmonaires : 29
— Cancers bronchiques : 2.

Recherches et résultats.

Nous nous sommes d'abord attachés à la recherche dans les dossiers de ces malades ,d'antécédents infectieux répétés, notamment broncho-pulmonaires aigus et O.R.L. puisque l'association de manifestations oto-rhino-sinusiennes et pulmonaires peut attirer l'attention sur un trouble immunitaire et déclencher la mise en route d'examens complémentaires approfondis. Loiseau a pu ainsi découvrir un syndrome de carence en anticorps chez deux de ses malades; un jeune homme de 28 ans et un nourrisson de huit semaines.

La lecture attentive des dossiers, à la recherche d'antécédents O.R.L. éventuels chez nos 94 bronchectasiques nous a permis de voir que 65 malades avaient des antécédents de rhinites, sinusites, otites, soit un pourcentage d'environ 69 %. Soixante et un des 94 dossiers comportaient des radiographies des sinus qui ont mis en évidence 47 modifications sinusiennes, soit 77 %.

Ceci rejoint l'assertion de Galy, Préault, Latarget, selon laquelle 60 à 70 % des bronchectasiques ont un passé de rhino-pharyngites saisonnières ou de sinusites.

L'existence d'un passé O.R.L. pour un bronchectasique n'a rien que de très banal. Seule, la répétition de ces manifestations et leur association à des épisodes broncho-pulmonaires aigus récidivants peuvent être un élément de suspicion qui fera pratiquer des examens complémentaires. Quatre seulement de nos malades présentaient une telle association et pouvaient donc être considérés comme suspects.

Dans les résultats des protéinogrammes sanguins, nous nous sommes attachés non seulement aux pourcentages des gammaglobulines mais encore à leur valeur absolue.

1. Selon les pourcentages trouvés, nous avons classé nos malades en trois groupes :

— moins de 14 %,

— de 14 à 20 %,

— plus de 20 %

en prenant comme limite inférieure de la normale un pourcentage de 14 % en nous référant à FINE.

2. Nous avons repris cette classification en trois groupes en considérant les résultats en *valeur absolue :*

— moins de 8 g ‰,

— de 8 à 15 g ‰,

— plus de 15 g ‰.

en nous référant à une valeur moyenne de protides sanguins totaux de 70 g ‰ (SELIGMANN, LAMY).

POURCENTAGE	MOINS DE 14 %	14 A 20 %	PLUS DE 20 %
Nombre de malades. . . .	4	41	49
Valeur absolue.	moins de 8 g ‰	de 8 à 15 g ‰	plus de 15 g ‰
Nombre de malades. . . .	4	44	46

Nous pouvions donc penser que 4 malades sur les 94 bronchectasiques avaient un syndrome de carences en immunoglubulines. Ces 4 malades correspondaient à ceux qui avaient attiré notre attention, dès la lecture de l'anamnèse, par l'existence d'infections O.R.L. et broncho-pulmonaires aiguës répétées.

Les résultats des électrophorèses sanguines de ces malades, à leur entrée dans le Service, étaient les suivants :

MALADES	PROTIDES TOTAUX	ALBUMINE	GAMMA α 1	β 2	β	γ
N° 1 : B... Hélène, 20 ans.....	59 g ‰	76,5 %	3 %	6 %	12 %	2 %
N° 2 : C... Anne-Marie, 14 ans..	55 g ‰	75 %	4,5 %	8,5 %	8 %	4 %
N° 3 : De L... Henri, 36 ans....	54 g ‰	71 %	8,5 %	10 %	10,5 %	0 %
N° 4 : L... Georges, 55 ans.....	62 g ‰	55 %	7 %	16 %	11 %	11 %

Nous avons approfondi notre étude par la recherche, dans les dossiers des malades, d'examens plus fins lorsqu'ils existaient, notamment de l'immunoélectrophorèse susceptible de mettre en évidence des formes dissociées que l'électrophorèse ne peut pas faire apparaître, des dosages des anticorps antibactériens et antiviraux et des tests de sollicitation antigénique explorant la valeur fonctionnelle des immunoglubulines.

L'immunoélectrophorèse avait été pratiquée dans 21 cas révélant :

— 5 hypergammaglobulinémies.

— 13 normogammaglobulinémies.

— 3 hypo ou agammaglobulinémies.

Ces 3 malades correspondant aux patients dépistés par l'électrophorèse, le 4e patient ayant été perdu de vue et n'ayant donc pu bénéficier de cet examen.

Parmi les 3 carences immunitaires :

— *La première :*

B... Hélène, est une forme globale importante : traces de IgG et IgA ; IgM non visibles.

- *La seconde :*

C... Anne-Marie, est une forme dissociée portant sur les IgA et IgG.

— *La dernière :*

De L... Henri, est une agammaglobulinémie totale.

Des dosages d'anticorps spontanés et après vaccination par le TAB, dont nous verrons les résultats dans une étude analytique, avaient été pratiqués chez ces 3 malades.

ETUDE ANALYTIQUE.

OBSERVATION N° 1

B... Hélène, 20 ans (1967). Jeune fille hospitalisée dans le Service pour hémoptysie survenue au cours d'un épisode infectieux bronchitique avec bronchorrhée importante et rhinosinusite.

Le passé morbide de cette jeune malade est fait d'infections O.R.L. à répétition (angines, rhinites, sinusites), accompagnées d'épisodes bronchitiques hivernaux, depuis l'âge scolaire, enfin à 16 ans, d'une pleurésie purulente gauche.

Au cours du bilan d'hospitalisation, les examens bronchographiques mettent en évidence des dilatations de bronches cylindriques et moniliformes de la pyramide basale gauche.

Une sinusite maxillaire gauche est radiologiquement confirmée.

- L'électrophorèse standard des protides sanguins objective alors une hypogammaglobulinémie importante :

PT : 59 g ‰.

Albumine : 76,5 %.

Globulines : alpha 1 : 3 %.

alpha 2 : 6 %.

béta : 12 %.

gamma : 2 %.

Valeur absolue : 1 g, 18 ‰.

- L'immunoélectrophorèse confirme le diagnostic : traces d'IgA et IgC; IgM non visibles.

- Recherche des anticorps antibactériens et viraux :

— ASLO : 2 fois à 15 p malgré l'infection en cours.

— Anticorps neutralisants pour les virus polio I, II, III : 1/160e.

- Isohémaglutinines : malade du groupe A.
papaïnées).

Tests de stimulation antigénique :

— Titre des anti B : 1/16e (hématies normales et

— Sérodiagnostic TAB : 3 mois après vaccination : absence d'anticorps 0 pour Eberth, Para A et B. Montée isolée des anticorps H (1/160e pour Eberth et Para B, 1/320e pour Para A).

- La cuti-réaction et l'intradermo-réaction à 50 u sont négatives.

- L'hémogramme montre un nombre de lymphocytes conservé (3 100/mm^3).

- La vitesse de sédimentation est basse malgré l'infection : 2 pour la première heure, 5 pour la deuxième heure.

En résumé :

Il s'agit donc d'une hypogammaglobulinémie globale importante, apparemment acquise durant l'enfance, découverte chez une jeune fille de 20 ans, bronchorrhéique, à l'occasion d'un bilan hospitalier pour une hémoptysie.

Observation n° 2

C... Anne-Marie, 14 ans (décembre 64). Fillette affligée, depuis son plus jeune âge, d'infections répétées et mutifocales. On note une pansinusite, des otites, des bronchites réitérées à germes banaux et à *Candida albicans*, des infections cutanées représentées par des furoncles à répétition, une cystite tenace à col bacilles. Enfin, une candidose buccopharyngée, trachéobronchique et anovulvaire, résistante aux traitements antifongiques, complète le tableau des troubles infectieux.

Des désordres digestifs se manifestent également, marqués par des troubles entéro-colitiques prolongés dès le plus jeune âge, puis par une diarrhée intermittente à l'âge scolaire.

Un symptôme algique oligo-articulaire atteignant les épaules et les poignets a pu faire croire longtemps à un Bouillaud.

L'interrogatoire révèle une violence inhabituelle de la réaction locale à la vaccination antivariolique et une certaine sévérité des infections virales (oreillons, zona, varicelle).

Enfin, des manifestations allergiques (urticaire, éruptions morbilliformes prurigineuses) survenant après la prise de médicaments, singularisent cette observation.

Les dilatations de bronches ont été découvertes en 1962 et leur localisation au lobe moyen droit, ont amené à une exérèse, dans l'ignorance du trouble immunitaire.

La reprise des accidents infectieux fait hospitaliser la malade deux ans plus tard.

- Les bronchogrammes montrent alors une reprise du processus bronchectasique et son extension à la base gauche en un territoire antérieurement sain.

- La radiographie des sinus individualise une sinusite maxillaire droite.

- L'électrophorèse sanguine diagnostique une hypogammaglobulinémie :

PT : 55 g ‰.
Albumine : 75 %.
Globulines : alpha 1 : 4,5 %.
alpha 2 : 8,5 %.
béta : 8 %.
gamma : 4 %.

Valeur absolue : 2,20 g ‰.

- L'immunoélectrophorèse met en évidence le caractère dissocié de cette carence qui porte sur les IgA et IgG; les IgM étant conservées.

- Le titrage des isohémaglutinines (malade du groupe sanguin 0) donne des taux bas (1/4 et 1/2 respectivement en milieu sanguin).

- Le sérodiagnostic TAB pratiqué 45 jours après vaccination, montre une absence d'augmentation du taux des anticorps (< 1/40).

- Un médullogramme objective l'absence de plasmocytes.

- Enfin, la recherche d'un facteur congénital, lié au sexe, par le caryotype de la malade et l'enquête électrophorétique des parents, s'avère négatif.

En résumé :

Il s'agit donc d'une hypogammaglobulinémie dissociée, probablement congénitale, mais non liée au sexe, découverte à la suite d'uns hospitalisation pour reprise d'une bronchorrhée liée à des dilatations de bronches, chez une fillette de 14 ans, déjà opérée pour bronchectasies.

Observation n° 3

De L... Henri, 36 ans (octobre 63-janvier 64). Ce malade est hospitalisé une première fois dans le Service pour bronchorrhée purulente chronique datant d'une dizaine d'années, accompagnée d'une atteinte importante de l'état général. Le diagnostic de dilatations de bronches basales droites et de sinusite suppurée avait été porté au cours de précédentes hospitalisations dans des Services voisins.

L'interrogatoire fait ressortir un passé morbide fort chargé, débutant à l'âge de 20 ans. Jusque-là, en dehors d'un asthme qui a cessé à la puberté, le malade a mené une vie normale. Une corticopleurite contractée dans l'armée inaugure alors une série d'infections broncho-pulmonaires aiguës, fébriles, bronchorrhéiques, accompagnée d'adénopathies médiastinales bilatérales.

En 1961, s'installe un épisode diarrhéique qui dure 6 mois.

A l'entrée dans le Service, en octobre 1963, l'atteinte de l'état général est sévère, la bronchorrhée purulente abondante, le malade se trouve dans un état d'insuffisance respiratoire chronique avec cœur pulmonaire chronique qui le conduit au décès.

Une splénomégalie et hépatomégalie importantes sont découvertes.

- La radiographie des sinus visualise une sinusite maxillaire bilatérale.

- L'électrophorèse standard montre alors une agammaglobulinémie majeure :

PT : 54 g ‰.
Albumine : 71 %.
Glubulines : alpha 1 : 8,5 %.
alpha 2 : 10 %.
béta : 10,5 %.
gamma : 0 %.

- Les immunoélectrophorèses confirment cette agammaglobulinémie. Ce n'est qu'en utilisant des quantités de sérum trois fois supérieures à la normale, que l'on trouve des traces d'IgM évaluées à moins de 0,125 g ‰ par la technique de Oudin.

- Les isohémaglutinines (malade A RH +) sont négatives.

- Les ALSO dosées à deux reprises donnent des taux très bas : 20 et 25 u malgré la richesse en streptocoques de l'expectoration.

- Le sérodiagnostic TAB est négatif. Il existe de très faibles taux d'agglutination à 1/40e pour Eberth H et 0,1/40e pour Para A et B.

- La cuti-réaction et l'intradermo-réaction à 10 u sont positives.

- Le médullogramme montre une absence totale de plasmocytes.

- Une enquête familiale pratiquée chez le frère, la sœur et la mère du malade, par l'électrophorèse, ne révèle rien. D'autre part, le début tardif des manifestations infectieuses, la présence d'une cicatrice de vaccination jénérienne, semblent écarter la possibilité d'une carence congénitale et faire pencher pour une agammaglobulinémie majeure acquise de l'adulte, avec hépato-splénomégalie.

En résumé :

Découverte d'une agammaglobulinémie chez un homme de 36 ans, bronchorrhéique chronique et insuffisant respiratoire chronique, porteur d'adénopathies multiples et d'hépato-splénomégalie considérable.

Si, dans les 3 observations précédentes l'importance des déficits immunitaires permettait de porter le diagnostic de syndrome de carence dès le résultat de l'électrophorèse standard, et si les autres examens tels que l'immunoélectrophorèse n'ont fait que confirmer et préciser le type de ces déficits, il n'en est pas de même pour l'observation suivante.

En effet, si les résultats de l'électrophorèse tant en pourcentage qu'en valeur absolue et si le passé clinique de ce malade nous ont fait porter le diagnostic d'hypogammaglobulinémie, l'immunoélectrophorèse et les examens explorant la qualité des immunoglobulines auraient été nécessaires pour affirmer la carence de façon certaine.

Observation n° 4

L... Georges, 55 ans (1965). Ce malade a été hospitalisé pour une pneumopathie aiguë de la base gauche. On retrouve dans les antécédents, trois autres épisodes de pneumopathies aiguës à l'âge de 18, 30 et 40 ans.

- Un bronchogramme pratiqué lors de son bilan d'entrée fait apparaître des bronchectasies de la pyramide basale gauche.

- L'examen radiologique des sinus est normal.

- L'électrophorèse standard fait apparaître une hypogammaglobulinémie modérée :

PT : 62 g ‰.
Albumine : 55 %.
Globulines : alpha 1 : 7 %.
alpha 2 : 16 %.
béta : 11 %.
gamma : 11 %.

Valeur absolue : 6,82 g ‰
confirmée 15 jours plus tard par une nouvelle électrophorèse :

PT : 62 g ‰.
Albumine : 56 %.
Globulines : alpha 1 : 4 %.
alpha 2 : 11 %.
béta : 16 %.
gamma : 13 %.

- La formule sanguine montre un nombre normal de lymphocytes (2 500).

- La vitesse de sédimentation est accélérée : 30 à la première heure, 70 à la deuxième heure et est en rapport avec l'infection en cours.

- La cuti-réaction est positive.

Le malade est sorti prématurément avant qu'une immunoélectrophorèse et des dosages d'anticorps antibactériens et antiviraux, qui auraient pu préciser le diagnostic, n'aient été effectués.

ÉTUDE SYNTHÉTIQUE.

Les quatre carences en immunoglobulines que nous avons retrouvées par l'analyse approfondie des dossiers des 94 bronchectasiques hospitalisés dans le Service depuis 1963, présentaient bien cliniquement l'aspect classique des déficits immunitaires. Ils avaient tous un passé d'accidents infectieux aigus broncho-pulmonaires associés, dans les observations 1, 2, 3, à d'autres manifestations infectieuses, notamment O.R.L.

BARANDUN, le premier, insistait sur l'importance de cette association oto-rhino-bronchique dans la symptomatologie des déficits immunitaires : 3 de nos malades présentaient une telle association. PERNOD la retrouve chez les 2 malades porteurs de dilatations des bronches, sur les 6 agammaglobulinémiques étudiés et SUHS chez 4 sur 5 agammaglobulinémiques, bronchectasiques ou bronchitiques chroniques.

Pourtant, cette association n'est pas uniquement évocatrice des syndromes de carence en immunoglobulines. Elle fait quasiment partie de la maladie bronchectasique puisque Galy évalue à environ 70 % les bonchectasiques qui ont un passé infectieux O.R.L. 65 de nos 94 malades (environ 69 %) présentaient des antécédents de rhinites, sinusites, otites.

Ce qui compte, c'est la répétition de ces accidents plus que leur simple existence, et leur association à des manifestations broncho-pulmonaires également réitérées. C'était le cas de nos trois malades (1, 2, 3) porteurs de carences immunitaires, qui présentaient cette association oto-rhino-bronchique. Il en était de même chez les malades de Pernod et Suhs.

Lorsque le passé infectieux d'un malade nous oriente vers le diagnostic de déficit immunitaire, l'électrophorèse ne peut nous apporter une confirmation que dans la mesure où, quantitativement, le déficit est net : c'est le cas de nos trois premières observations. Mais de toute façon, l'électrophorèse n'apprécie qu'une carence globale et n'en précise pas le type. Il faut, pour cela, pratiquer une immunoélectrophorèse qui permet de séparer les diverses immunoglobulines.

Dans l'observation 2, le déficit était net à l'électrophorèse standard mais c'est l'immunoélectrophorèse qui nous a précisé le caractère dissocié de cette carence en immunoglobines.

L'immunoélectrophorèse aussi à ses limites. Elle est avant tout qualitative et analyse les diverses fractions d'immunoglobulines. Par contre, il faut quantitativement une diminution importante des gammaglobulines pour modifier leurs arcs de précipitation spécifique. Il faudrait pratiquer dans les cas où le déficit immunitaire n'est pas franc, des dosages immunochimiques.

Cette immunoélectrophorèse aurait été précieuse dans l'observation n° 4 où le taux des gammaglobulines, aussi bien en pourcentage qu'en valeur absolue, n'était pas abaissé de façon importante. Elle aurait pu indiquer s'il existait une carence dissociée.

Les tests explorant la qualité fonctionnelle des immunoglobulines auraient été également nécessaires.

Dans nos quatre observations, les bronchectasies ont été découvertes avant le syndrome de carence en anticorps et, si la clinique avec la bronchorrhée chronique, faisait soupçonner ces dilatations des bronches, dans les 3 premiers cas, il n'en est pas de même pour le dernier où leur découverte a été fortuite au cours des examens complémentaires pratiqués à l'occasion d'une pneumopathie aiguë. Comme le souligne Œlnitz, en général la découverte des dilatations des bronches précède celle de l'agammaglobulinémie. Ceci pose le problème de l'exérèse d'un segment ou d'un lobe bronchectasique chez des sujets qui ont une carence en anticorps sous-jacente, ignorée, La règle devrait être de vérifier, avant toute exérèse, l'état immunitaire humoral d'un bronchectasique par l'électrophorèse et les examens complémentaires plus fins. En effet, lorsque cela n'a pas été fait, l'extension des dilatations des bronches à des territoires antérieurement sains, pourrait être un élément hautement suggestif d'une carence en immunoglobulines ignorée.

Œlnitz rapporte l'observation d'un enfant hypogammaglobulinémique chez qui une pneumonectomie gauche a été pratiquée à l'âge de 9 ans pour des bronchectasies du lobe inférieur et lingulaire et qui a vu la reprise et l'extension du processus un an à peine après l'intervention. Gilly et Raveau citent 10 observations relatant une excérèse lobaire ou pluri-lobaire au cours des carences immunitaires de l'enfant.

Il y a 5 échecs et 5 résultats jugés valables. Mais le recul ne dépasse pas trois ans dans 4 cas et 10 ans dans 1 cas. Eux-mêmes ont fait pratiquer une exérèse chez un hypogammaglobulinémique type Bruton avec succès, ce qui n'est pas le cas de notre observation n° 2 où les accidents infectieux bronchiques ont repris deux ans après une exérèse.

Conclusion.

Le pourcentage de carences en immunoglobulines que nous avons retrouvé chez les bronchectasiques (4 sur 94, soit environ 4 %) est proche de celui mentionné par Israël Assselain (1 sur 50), Miguères (2 sur 56), Pittman (1 sur 52), Suhs (4 sur 155 malades atteints de dilatations des bronches ou de bronchites chroniques).

Il reste cependant faible. La pratique systématique d'examens plus fins que l'électrophorèse, même lorsque celle-ci s'était révélée normale, aurait probablement pu faire apparaître un nombre de carences en anticorps plus important.

La clinique a une grosse valeur d'orientation et fait mettre en route les examens complémentaires.

L'électrophorèse standard apparaît comme un moyen de dépistage utile, mais limité, assez grossier, permettant de déceler un déficit quantitatif net, sans en préciser le caractère global ou dissocié que seule l'immunoélectrophorèse peut faire apparaître.

Enfin, si seule la qualité des immunoglobulines est en cause, il est indispensable de faire appel aux dosages d'anticorps spontanés antibactériens et antiviraux et aux tests de stimulation antigénique par vaccination TAB par exemple.

CHAPITRE II

RECHERCHE DES CARENCES EN IMMUNOGLOBULINES AU COURS DES BRONCHITES CHRONIQUES

Introduction.

Tous les individus ne réagissent pas de la même manière devant les risques de pollution, d'empoussiérage, du tabagisme, climatiques, ou inhérents aux conditions de travail.

C'est pourquoi la recherche de facteurs génétiques (mucoviscidose, déficit en alpha 1 antitrypsine, en facteur antiélastasique, agammaglobulinémie) favorisant chez certains sujets le développement d'un syndrome bronchorrhéique chronique est de plus en plus à l'ordre du jour. L'on sait l'importance de ce syndrome bronchorrhéique chronique dans la clinique des complications broncho-pulmonaires et l'agammaglobulinémie. Il constitue l'élément prédominant dans une observation d'Israël-Asselain dans deux observations de Galy dont l'une s'est terminée dans un tableau de cœur pulmonaire chronique.

Cette bronchorrhée chronique se retrouve en facteur commun au cours des dilatations des bronches et des bronchites chroniques. Pourtant, si les bronchectasies sont souvent rapportées comme complications des carences en immunoglobulines, plus rares apparaissent les observations de bronchites chroniques (Suhs, Pernod). Ceci semble dû au fait qu'il existe généralement un intervalle assez long entre l'apparition des premières infections broncho-pulmonaires chez un individu et le diagnostic d'agammaglobulinémie.

Aussi, nous a-t-il paru intéressant de rechercher, dans les dossiers de 100 malades bronchitiques chroniques, comparativement aux bronchectasies, l'existence éventuelle de carences en immunoglobulines de façon à essayer d'en situer la fréquence.

Nous avons conduit cette recherche de carences en anticorps circulants chez 100 bronchitiques chroniques, de la même manière que pour les bronchectasiques. Nous nous sommes basé tout d'abord sur la lecture attentive, dans les observations, des antécédents infectieux, broncho-pulmonaires, en recherchant tout particulièrement leur répétition et leur association à d'autres manifestations extra-thoraciques : O.R.L. et digestives notamment.

Nous avons ensuite étudié les résultats des protéinogrammes sanguins pratiqués systématiquement au cours du bilan d'hospitalisation de ces malades et souvent répétés, en nous attachant, comme pour les bronchectasiques, aux valeurs relatives et absolues des gammaglobulines. Nous avons considéré les mêmes chiffres que précédemment comme pathologiques, en nous référant à Fine : taux de gammaglobulines inférieurs à 14 % en valeur relative, à 8 g ‰ en valeur absolue (Lamy, Seligman).

Nous avons complété cette recherche par l'étude de l'immunoélectrophorèse lorsque celle-ci avait pu être pratiquée. Mais nous n'avons pas eu la possibilité de nous aider des tests de stimulation antigénique qui auraient pu nous permettre de retrouver des formes qualitatives de carences en anticorps. Ils n'avaient, en effet, été pratiqués chez aucun de ces bronchitiques chroniques.

Cette recherche est donc imparfaite et grossière, basée essentiellement sur l'étude des antécédents cliniques des malades et sur les résultats de l'électrophorèse; l'immunoélectrophorèse n'ayant pas été effectuée systématiquement et la qualité des immunoglobulines n'ayant pas été testée. Certains malades éventuellement porteurs de carences dissociées en immunoglobulines, ou d'un déficit purement fonctionnel ont, par conséquent pu échapper à notre enquête.

Recherche des carences en immunoglobulines.

Alors que l'étude, dans les dossiers, des antécédents infectieux des malades bronchectasiques avaient eu pour nous une grosse valeur d'orientation, nous avons été frappés à la lecture des observations des bronchitiques chroniques par la pauvreté de leur passé clinique en dehors du syndrome de bronchorrhée chronique.

L'étude du passé morbide de ces malades ne pouvant avoir pour nous une valeur de suspicion, nous avons surtout basé notre recherche sur les résultats des protéinogrammes sanguins en essayant *a posteriori* de retrouver, dans l'anamnèse, les éléments suggestifs d'une carence en anticorps, lorsque l'électrophorèse nous donnait une valeur limite ou inférieure à la normale. Suivant les résultats des électrophorèses, nous avons classé les malades en trois groupes comme les bronchectasiques, en considérant les taux de gammaglobulines d'une part en valeur relative et d'autre part en valeur absolue :

— moins de 14 %,
— de 14 à 20 %,
— plus de 20 %

et

— moins de 8 g ‰,
— de 8 à 15 g ‰,
— plus de 15 g ‰.

Pourcentage de gamma globulines.	moins de 14 %	de 14 à 20 %	plus de 20 %
Nombre de malades. . . .	5	74	21
Valeur absolue de gamma-globulines. . .	moins de 8 g ‰	de 8 à 15 g ‰	plus de 15 g ‰
Nombre de malades. . . .	2	71	27

Aucun malade ne dépassait 27 % et 18 g ‰.

1. *Si l'on considère les taux relatifs de gammaglobulines :*

74 % des malades sont situés dans la zone normale du taux de gammaglobulines. 21 % seulement ont une hypergammaglobulinémie. Ces résultats font apparaître, comparés à ceux des bronchectasiques, un déplacement de la majorité des résultats de l'hypergammaglobulinémie (49 malades sur 94 chez les dilatés bronchiques), vers la normogammaglobulinémie (74 % chez les bronchitiques chroniques) Par contre, 5 malades ont des taux de gammaglobulines situés au-dessous des pourcentages normaux.

2. *Les résultats exprimés en valeur absolue confirment les données précédentes :*

Les seules variations enregistrées (71 % au lieu de 74 % dans la zone de normogammaglobulinémie) sont dues à l'intervention de la protidémie totale dans la détermination du taux de gammaglobulines en valeur absolue.

Mais, en considérant la valeur absolue des gammaglobulines, deux malades seulement parmi les cinq qui avaient un pourcentage de gammaglobulines abaissé, sont situés au-dessous des valeurs normales.

Les résultats complets des électrophorèses de ces cinq malades sont consignés dans le tableau ci-après :

MALADES	TAUX DES PROTIDES SANGUINS en g ‰	ALBUMINE	GLOBULINES				VALEUR ABSOLUE en g ‰
			α 1	α 2	β	Y	
N° 1 : B... Djillali, 44 ans (1966)	63	59	5	12	11	13	8,19
N° 3 : C... Marcelle, 69 ans (1969)	74	66	3	10	10	11	8,14
N° 4 : C... Georges, 50 ans (1967)	65,5	65	4,5	8	11,5	11	7,29
N° 2 : B... Daniel, 66 ans (1966)	70	57	3	15	12	13	9,10
N° 5 : C... Bernard, 23 ans (1965)	59	52	7	14	15	12	7,08

Malheureusement, ces cinq malades n'ont eu, au cours de leur hospitalisation, qu'une seule électrophorèse.

Chez le malade n° 5, la faible teneur de gammaglobulines en valeur absolue (7,08 g ‰) s'explique plus par sa protidémie basse (59 g ‰) que par le pourcentage abaissé de ses gammaglobulines (12 %) ; deux malades, en effet (n° 2 et n° 3), ont un pourcentage de gammaglobulines inférieur au sien (11 %).

Nous avons alors essayé de retrouver dans les observations de ces cinq patients, l'existence d'antécédents infectieux pulmonaires et extra-thoraciques à caractère récidivant. Nous avons examiné tout d'abord les antécédents O.R.L.

Les cinq malades avaient subi des examens O.R.L. et des radiographies des sinus, dont voici les résultats :

MALADES	ANTÉCÉDENTS O.R.L.	EXAMEN O.R.L. ET RADIOGRAPHIES DES SINUS
N° 1.....	0	Pas de modification des sinus maxillaires.
N° 2.....	1957 : Sinusite gauche.	Opacité du sinus maxillaire gauche.
N° 3.....	Sinusite ancienne de début non précisé.	Diminution de transparence du sinus maxillaire gauche.
N° 4.....	Déviation cloison nasale post-traumatique. Réaction sinusienne gauche d'origine dentaire (chicot).	Agénésie du sinus frontal droit. Diminution de transparence du sinus maxillaire gauche.
N° 5.....	0	Opacité des cellules ethmoïdales gauches.

Ainsi, quatre de nos malades (n°s 2, 3, 4, 5) ont au moins une modification sinusienne, mais deux seulement ont eu une sinusite franche (n°s 2 et 3). Néanmoins, ces atteintes sinusiennes n'ont rien que de très banal ; en effet, quarante de nos bronchitiques chroniques ont bénéficié d'examens

O.R.L. et de radiographies des sinus et vingt-sept d'entre eux avaient des atteintes sinusiennes, soit environ 70 %. Les atteintes O.R.L. isolées n'ont aucune valeur suggestive de carences en immunoglobulines. Elles ne prennent de signification que lorsqu'elles surviennent dans un contexte d'infections variées et récidivantes. Aussi avons-nous cherché dans les observations de ces cinq malades l'existence d'infections diverses et répétées. Une seule patiente (n° 3) avait, dans ses antécédents, trois épisodes de pneumopathies aiguës dont deux à un an d'intervalle (1958, 1959), le troisième survenant peu avant son hospitalisation dans le Service en 1969.

Au terme de cette étude des antécédents cliniques des malades et des résultats de leur électrophorèse, une seule patiente (n° 3) semblait pouvoir être suspectée de carence en anticorps. Il faut noter que chez ces cinq malades, les taux des gammaglobulines tant en valeur relative qu'en valeur absolue, n'étaient pas abaissés de façon très importante. Aussi, l'immunoélectrophorèse aurait-elle été intéressante pour mettre éventuellement en évidence un déficit dissocié en immunoglobulines. En effet, une fraction isolée des immunoglobulines (IgA, IgG, IgM) peut être abaissée alors que les autres sont conservées, voire même augmentées et ce trouble n'est alors pas perceptible à l'électrophorèse standard qui ne donne qu'un pic représentant l'ensemble des gammaglobulines.

Onze immunoélectrophorèses avaient été pratiquées; dix d'entre elles étaient normales, une a montré une hypergammaglobulinémie. Aucune n'a mis en évidence l'existence d'une forme dissociée de carence en immunoglobulines.

A notre grand regret, seule une patiente (n° 3, M^me^ C.. Marcelle, 69 ans) parmi les cinq sujets qui avaient eu un chiffre de gammaglobulines au-dessous de la normale, avait pu bénéficier de cet examen, et son image immunoélectrophorétique était normale.

Nous n'avons pas retrouvé, dans les dossiers de ces bronchitiques chroniques, de dosages d'anticorps antibactériens et antiviraux spontanés ou provoqués par une vaccination qui auraient pu nous renseigner sur la valeur fonctionnelle des gammaglobulines.

Chez ces malades, l'hémogramme n'avait pas montré d'anomalies majeures. Les poussées infectieuses entraînaient une leucocytose avec polynucléose allant de pair avec une augmentation de la vitesse de sédimentation (Pernod avait trouvé une vitesse de sédimentation élevée chez trois de ses agammaglobulinémiques sur quatre).

Résultats.

Quelle conclusion pouvons-nous donc tirer de cette recherche ?

— Les résultats de cinq malades sur cent se situent, en pourcentage, au-dessous des valeurs de gammaglobulines que nous avons considérées comme limites, et parmi eux, deux seulement le sont en valeur absolue. Chez quatre d'entre eux (n^{os} 1, 2, 4, 5), la clinique n'a rien apporté qui suggère une carence en anticorps. Seule, la patiente n° 3 affichait dans ses antécédents, outre une sinusite, l'existence de trois épisodes de pneumopathies aiguës. ;

— Les hémogrammes n'ont rien révélé de particulier;

— L'immunoélectrophorèse, qui n'avait été pratiquée que chez la malade n° 3, parmi ces cinq malades, était normale. Mais le déficit modéré en gammaglobulines de cette patiente a pu échapper à l'immunoélectrophorèse qui, en l'absence de dosage immunochimique, ne permet pas une exploration quantitative très sensible. Nous retiendrons donc, à cause de ses antécédents cliniques et de son déficit en gammaglobulines (11 % en valeur relative et 7,20 g ‰ en valeur absolue) avec un taux de protides totaux relativement conservé (65,5 g ‰), la malade n° 3, au bilan de cette recherche des carences en immunoglobulines au cours des bronchites chroniques.

Etude analytique.

Mme C... Marcelle, 69 ans (juin 1969).

Cette malade avait été hospitalisée dans le Service pour insuffisance respiratoire aiguë compliquant une insuffisance cardio-respiratoire chronique.

L'étude de ses antécédents cliniques nous révélait l'existence d'une sinusite ancienne, d'une bronchite chronique apparue dans l'enfance, d'une pneumopathie aiguë double à l'âge de 48 ans, d'un nouvel épisode de pneumopathie aiguë moins d'un an après et enfin d'une troisième pneumopathie aiguë deux mois avant son entrée dans le Service.

Cette malade présentait d'autre part une scoliose importante, non traitée, découverte à l'âge de 9 ans.

Les résultats des examens complémentaires pratiqués à l'occasion de son bilan d'hospitalisation étaient les suivants :

— Les radiographies des sinus montraient une diminution de trasparence du sinus maxillaire gauche qui confirmait l'existence d'une sinusite ancienne;

— L'électrophorèse des protides sanguins, pratiquée dans le Service le 24-6-1969, avait donné les résultats suivants.

Protides totaux : 65,5 g ‰.
Albumine : 65 %.
Globulines : alpha 1 : 4,5 %.
alpha 2 : 8 %.
béta : 0.
gamma : 11 %.

Valeur absolue des gammaglobulines : 7,20 g ‰.

— L'immunoélectrophorèse ne montrait aucune anomalie des immunoglobulines du système γ.

— Les hémogrammes n'avaient pas montré d'anomalies majeures. Il existait une leucocytose avec polynucléose :

G.R. : 5 300 000.
G.B. : 6 200.

P.N. : 78

Eo : 0

Baso : 0

Lympho : 16

Mono : 6

Hémogramme pratiqué à son entrée dans le Service.

— La vitesse de sédimentation était accélérée (80-115).

Nous ne pouvons pas exclure formellement l'existence de bronchectasies qui classeraient cette malade dans le groupe étudié dans le chapitre I. En effet, il n'avait pas été pratiqué de bronchogramme. Rien, cependant, dans les radiographies ou dans les tomographies de cette patiente ne permettait de soupçonner l'éventualité de telles lésions.

En résumé :

Il s'agissait d'une hypogammaglobulinémie globale, modérée, découverte chez une malade ayant des antécédents de pneumopathies aiguës, à l'occasion d'une hospitalisation pour décompensation respiratoire aiguë d'une insuffisance cardio-respiratoire chronique.

Etude synthétique.

Contrairement à la plupart des cas d'agammaglobulinémies ou d'hypogammaglobulinémies , publiés dans la littérature mondiale, les antécédents cliniques de cette patiente sont pauvres jusqu'à un certain âge (48 ans) et ce n'est donc que tardivement que sont survenus trois épisodes de pneumopathies aiguës. Jusque-là, on ne retrouve pas, en effet, chez elle, la liste ordinairement impressionnante d'infections broncho-pulmonaires associées à d'autres manifestations comme par exemple dans l'observation de Julien Marie, où l'on retrouve chez un jeune malade de 25 ans, trente épisodes pulmonaires en l'espace de six ans, ou dans celle de Lochard, dont la malade, âgée de 50 ans, avait présenté en deux ans, seize pneumopathies aiguës.

Comment alors expliquer cette discrétion du passé clinique de cette malade, hormis la bronchorrhée chronique, jusqu'à l'âge de 48 ans.

Cette patiente n'avait pas eu d'électrophorèse jusqu'à son hospitalisation dans le Service en 1969 (à l'âge de 69 ans). On ne peut donc dire si la carence en anticorps existait auparavant et était restée muette. Il n'existe pas, en effet, comme le souligne Heremans, de parallélisme strict entre le déficit en gammaglobulines et l'importance des manifestations pathologiques. Il est probable qu'un taux faible d'immunoglobulines est suffisant pour assurer une protection immunitaire vis-à-vis de certaines affections. Il ne faut pas oublier, en outre, qu'il existe dans l'organisme des moyens de défense non spécifiques d'ordre humoral (par exemple la properdine dont le taux reste normal chez les agammaglobulinémiques), ou cellulaire reposant essentiellement sur les éléments lymphoplasmocytaires. Les épisodes pulmonaires aigus seraient alors apparus à la suite d'une déficience de l'état général de la malade.

Mais ce déficit en immunoglobulines pouvait également ne pas exister auparavant et être apparu tardivement : il peut s'agir, en effet, de déficit tardif, voire transitoire, dû à une diminution de synthèse des gammaglobulines chez une patiente âgée, à l'état général déficient. Cette carence en anticorps pourrait s'apparenter à celle décrite à Nancy par Grilliat, Thévenin et Vautrin en 1969, chez un homme de 60 ans qui avait brutalement fait plusieurs épisodes de pneumopathies aiguës alors que l'anamnèse n'avait révélé jusque-là aucun antécédent particulier et chez qui un traitement par les gammaglobulines avait rétabli, de façon durable, un taux normal d'anticorps. Grilliat, Thévenin et Vautrin concluaient à un déficit en immunoglobulines, transitoire et tardif, chez un sujet âgé à l'état général altéré.

Conclusion.

Cette recherche des carences en immunoglobulines au cours des bronchites chroniques ne nous a permis de retrouver, dans les observations de cent bronchitiques chroniques, qu'un seul déficit. Il s'agissait d'une hypogammaglobulinémie globale et modérée, différente par la date d'apparition des troubles infectieux, de la plupart des syndromes de carences en anticorps publiés dans la littérature.

Cette recherche a été imparfaite puisqu'aucun malade n'avait pu bénéficier d'investigations très poussées comportant les dosages d'anticorps antibactériens et antiviraux, de tests de stimulation antigénique et que onze dossiers seulement contenaient une immunoélectrophorèse. Cependant, l'on peut dire que dans les mêmes conditions sommaires de recherche, le pourcentage des carences immunitaires chez les bronchitiques chroniques est inférieur à celui trouvé chez les bronchectasiques. En effet, notre chiffre : 1 %, est voisin de celui de Suhs et Dowling : 1 sur 155 bronchitiques chroniques et bronchectasiques. Ces auteurs, en outre, avaient trouvé 4 agammaglobulinémiques porteurs de bronchectasies chez ces 155 malades et dans une analyse de la littérature mondiale, avaient colligé deux carences en anticorps se compliquant de bronchites chroniques et quatorze de dilatations de bronches.

CHAPITRE III

RECHERCHE DES CARENCES EN IMMUNOGLOBULINES AU COURS DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

Introduction.

Si l'agammaglobulinémique est la victime fréquente d'infections respiratoires à germes banaux, de mycoses, de pneumonies à *pneumocytis cariniii,* la tuberculose pulmonaire paraît, en revanche, rarement citée comme complication du syndrome de carences en anticorps.

— Pourtant, Elphinstone, en 1956, rapportait l'observation d'un enfant de 7 ans, agammaglobulinémique qui présentait une infiltration lobaire inférieure droite d'origine tuberculeuse.

— Zinneman, Hall, la même année, publiaient le cas d'un agammaglobulinémique atteint de tuberculose pulmonaire inactive avec stéatorrhée.

— Parkes, en 1958, décrivait une tuberculose pulmonaire chez une jeune femme de 22 ans, hypogammaglobulinémique.

— Cottalorda, en 1963, consignait dans sa thèse le cas d'un malade hypogammaglobulinémique présentant un épanchement pleural de nature tuberculeuse.

— Salvioli (G.P.), en 1964, publiait l'observation d'un enfant de 12 ans, agammaglobulinémique, porteur de lésions tuberculeuses pulmonaires.

— Lemenager, enfin, en 1970, rapportait un cas de tuberculose pulmonaire chez un homme de 69 ans, et citait une récente étude du *Research Medical Council* (1969) rapportant 4 cas de tuberculoses pulmonaires actives sur 176 hypogammaglobulinémies, soit un peu plus de 2 %.

Ces faits posent le problème de la nature de l'immunité antituberculeuse et de l'influence éventuelle d'un déficit en anticorps circulants sur l'apparition et le développement de la tuberculose. En 1942, Landsteiner et Chase avaient

pu montrer, expérimentalement, que la transmissibilité de l'allergie se faisait par transfert cellulaire. Ces résultats furent confirmés en 1954 par Lawrence et plus récemment par Mac Kaness (1968) dans une étude sur l'immunité antituberculeuse. Tous les auteurs (Salvioli, Lemenager) confirment cette prévalence de l'immunité cellulaire sur l'immunité humorale dans la tuberculose. Pourtant, Romeyn et Philoxan n'excluent pas la possibilité du rôle, dans l'immunité antituberculeuse, d'une fraction protéique non identifiée.

Il nous est apparu pour notre part intéressant d'essayer de situer la fréquence des carences en immunoglobulines au cours de la tuberculose pulmonaire dans un Service de pneumo-phtisiologie où les tuberculeux pulmonaires occupent une place importante.

Nous avons, à cette fin, étudié 200 dossiers de tuberculeux pulmonaires hospitalisés de 1963 à 1969.

Comme pour notre recherche des carences en anticorps au cours des bronchectasies et des bronchites chroniques, nous nous sommes tout d'abord penchés avec attention sur les antécédents cliniques des malades à la recherche d'infections broncho-pulmonaires récidivantes associées à d'autres manifestations extra-thoraciques, puis nous avons analysé les résultats des électrophorèses standards pratiquées chez les patients à l'occasion de leur bilan d'hospitalisation. Nous nous sommes enfin aidés d'examens plus fins, tels qu'immunoélectrophorèse et dosage des anticorps antibactériens et antiviraux spontanés ou après vaccination, lorsqu'ils avaient été effectués.

Recherche des carences en immunoglobulines au cours de la tuberculose pulmonaire.

L'étude de l'anamnèse de ces malades n'a rien révélé de particulier, la plupart d'entre eux ayant, en effet, jusqu'à l'apparition de leur tuberculose pulmonaire, un passé muet. Ici, comme pour l'étude des carences en immunoglobulines

au cours des bronchites chroniques, la recherche des antécédents d'infections à répétition a été négative et n'a pas eu la valeur d'orientation qui avait été la sienne pour l'étude des carences en anticorps au cours des bronchectasies. Aussi est-ce principalement sur l'analyse des résultats des protéinogrammes sanguins effectués chez tous ces malades que s'est appuyée notre recherche.

Nous nous sommes attachés ici aussi à l'étude des taux de gammaglobulines exprimés en valeur relative et en valeur absolue en considérant comme pour les bronchectasies et les bronchites chroniques, respectivement les chiffres de 14 % et 8 g ‰, comme limite inférieure de la normale. Nous avons classé ces 200 tuberculeux pulmonaires de la même manière que précédemment en fonction du résultat des électrophorèses effectuées à leur entrée dans le Service :

MOINS DE 14 %	DE 14 A 20 %	PLUS DE 20 %
1	110	89
moins de 8 g ‰	de 8 à 15 g ‰	plus de 15 g ‰
1	132	67

Un seul malade fournit des résultats situés, aussi bien en valeur relative qu'absolue, au-dessous de la limite inférieure de la normale (fixée d'après FINE et SELIGMAN).

Observation : A... José, 54 ans (1968) : Malade hospitalisé dans le Service à la suite de la découverte, en dépistage radiographique systématique de Médecine du Travail, d'une tuberculose pulmonaire droite limitée, à forme nodulaire d'évolution chronique.

Nous n'avons rien trouvé dans l'anamnèse de ce patient qui puisse constituer un élément d'orientation du diagnostic de carence immunitaire. Il n'existait aucun passé d'infections broncho-pulmonaires ou extra-thoraciques récidivantes.

Pourtant, une périarthrite scapulo-humérale bilatérale apparaît en cours d'hospitalisation.

Les examens complémentaires effectués dans le Service donnent les résultats suivants :

— Protéinogramme :

Protides totaux : 63 g ‰
Albumine : 71 %
Globulines : alpha 1 : 2 %
alpha 1 : 6 %
béta : 12 %.
gamma : 9 %.

Valeur absolue des gammaglobulines : 5,67 g ‰.

— L'hémogramme n'a pas montré d'anomalie majeure: il existait une leucocytose avec polynucléose et lymphocytose allant de pair avec une augmentation de la vitesse de sédimentation.

— La cuti-réaction est positive.

Chez ce malade n'avaient pas été pratiqués d'examens plus poussés, notamment une immunoélectrophorèse; cet examen effectué un an plus tard, le 10-12-1969, a mis en évidence l'existence d'une carence dissociée portant sur les IgM (la fraction gamma M n'était pas visible). Il n'a pas été pratiqué de dosages d'anticorps antibactériens ou antiviraux pour explorer la valeur fonctionnelle des immunoglobulines chez ce patient.

Il s'agissait donc d'une hypogammaglobulinémie dont la forme globale ou dissociée ne pouvait être précisée par l'électrophorèse standard.

L'évolution de cette tuberculose pulmonaire s'avère favorable et le malade sort du Service après 4 mois

Ultérieurement (le 10-12-1969), une immunoélectrophorèse confirme l'hypogammaglobulinémie en précisant son caractère dissocié portant sur les IgM.

En résumé :

Il s'agit d'une hypogammaglobulinémie dissociée portant sur les IgM, découverte chez un malade de 54 ans, sans antécédent clinique notable, à l'occasion de son hospitalisation pour tuberculose pulmonaire limitée, dépistée en radiographie systématique de la Médecine du Travail.

Etude syntétique.

Plusieurs points attirent l'attention dans l'observation de ce patient hypogammaglobulinémique qui a vu évoluer un processus tuberculeux pulmonaire.

1. *Tout d'abord, l'absence d'antécédents infectieux notables.*

Ceci, en effet, est contraire à la règle générale qui veut que l'agammaglobulinémique soit la victime d'infections récidivantes et variées à germes banaux, ou de mycoses tenaces, ce qui est d'ailleurs le cas dans la plupart des autres observations de tuberculose chez l'agammaglobulinémique.

Le jeune patient de Salvioli (G.P.) avait, dans ses antécédents, de nombreux épisodes de bronchopneumopathies aiguës et d'infections O.R.L., et le diagnostic de tuberculose avait été porté au cours d'une bronchopneumopathie traînante avec altération de l'état général. Le malade de Cottalorda présentait une bronchorrhée chronique consécutive à des bronchectasies. La jeune femme de Parkes avait un passé morbide très chargé en pneumopathies aiguës (6 en 6 ans), en infections de la sphère O.R.L. à germes banaux et mycosiques, en staphylococcies cutanées.

Seul, le malade de Lemenager n'avait pas, du moins jusqu'à l'âge de 55 ans, d'antécédents cliniques particuliers et ce n'est qu'à partir de cet âge que des épisodes bronchitiques répétés sont apparus.

Dans notre observation, la conservation des immunoglobulines IgA et IgG peut expliquer la protection dont jouissait ce patient vis-à-vis des infections.

2. *Le déroulement favorable de la tuberculose pulmonaire sous l'effet d'un traitement tuberculostatique banal.*

Cette évolution favorable de la tuberculose chez notre malade, porteur d'une carence dissociée en immunoblobulines semble être la règle générale dans cette affection (Zinneman, Parkes, Salvioli (G.P.) et Lemenager), même lorsque le traitement antituberculeux est irrégulièrement suivi (Lemenager).

Une observation, cependant, fait exception à cette règle : le malade de Cottalorda, malgré un traitement antituberculeux rigoureux, a quitté le Service dans un état désespéré. Il est vrai que cette tuberculose ne faisait qu'aggraver, chez ce sujet, un état général déjà très précaire.

Cet aspect bénin de la tuberculose tendrait à confirmer que le manque d'anticorps circulants ne joue pas un rôle essentiel dans l'immunité antituberculeuse et que celle-ci repose sur des facteurs cellulaires (Salvioli (G.P.), Lemenager). Florence Seibert avait émis l'hypothèse que les progrès de la nécrose caséeuse seraient liés à une disproportion relative entre le taux *lésionnel* des anticorps et celui des antigènes, hypothèse que Romeyn et Philoxan ont tenté de vérifier chez 64 tuberculeux pulmonaires.

Le sujet agammaglobulinémique ne semble donc pas plus exposé que le sujet normal, au risque tuberculeux. Cette affection apparaît accidentelle chez lui et ne pourrait prendre une importance plus grande que dans la mesure où un déficit cellulaire viendrait s'ajouter au déficit humoral. Or, il n'existait pas de déficience de l'immunité cellulaire chez notre malade puisque les réactions cutanées à la tuberculine étaient positives; de même, chez Lemenager, la cuti-réaction et le test de transformation blastique des

lymphocytes en présence de tuberculine étaient positifs. Miggiano a montré, en 1967, que les tests de transformation blastique des lymphocytes en présence de tuberculine *in vitro* étaient positifs aussi bien chez les sujets hypogammaglobulinémiques que chez les sujets normogammaglobulinémiques. La résistance à la tuberculose donc ne semble pas influencer par un déficit en anticorps circulants. Ceci pose le problème de la vaccination par le B.C.G. des sujets hypogammaglobulinémiques. En effet, au cours de l'année 1966, Veslot, Nezelof et Villemin ont colligé 15 cas de bécégite mortelle au cours des états congénitaux de carence immunitaire. Mais il s'agissait uniquement de malades présentant une alymphocytose qui avait été l'élément déterminant dans l'évolution fatale de la vaccination. Ceci prouve également le rôle prépondérant de l'immunité cellulaire et non de l'immunité humorale dans la tuberculose.

Conclusion.

Notre recherche des carences en immunoglobulines au cours de la tuberculose pulmonaire effectuée sur 200 dossiers de tuberculeux pulmonaires ne nous révèle qu'un seul cas de déficit en anticorps circulants. Il s'agissait d'une hypogammaglobulinémie dissociée dépistée par l'électrophorèse, confirmée et précisée par l'immunéolectrophorèse.

Cette proportion (1 sur 200) est donc infime et vérifie bien l'assertion selon laquelle la tuberculose pulmonaire n'est qu'une complication exceptionnelle de l'agammaglobulinémie, et que son évolution est généralement favorable. Ceci confirme aussi que l'immunité antituberculeuse est avant tout cellulaire et que les anticorps circulants ne jouent qu'un rôle négligeable.

Cette conservation de l'immunité cellulaire explique la positivité des tests intradermiques à la tuberculine dans notre observation, comme dans maintes observations d'agammaglobulinémies de la littérature.

Enfin, l'absence de manifestations infectieuses à répétition dans les antécédents cliniques de notre malade peut être due à la conservation des immunoglobulines IgA et IgG qui constituent à elles seules environ 95 % des immunoglobulines (Burtin, Grabar).

CHAPITRE IV

ETUDE DES CARENCES EN IMMUNOGLOBULINES AU COURS DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES PRIMITIFS ET SECONDAIRES

Introduction.

Les carcinomes bronchiques ont augmenté de fréquence à un rythme alarmant. Aux Etats-Unis, ils sont actuellement les plus meurtriers. En France, le nombre des cancers bronchiques a doublé entre 1950 et 1959 et se trouve à l'heure actuelle au troisième rang après les cancers gastriques et intestinaux (Bariéty, J. Delarue, J. Paillas, R. Rullières). Il existerait des facteurs favorisant le développement de ces cancers comme le tabac, certains risques dus aux conditions de travail (inhalation de poussière d'amiante, par exemple), la pollution de l'air dans les villes (le cancer bronchique est plus fréquent en ville qu'à la campagne). Un élément cependant d'acquisition récente retient l'attention : les travaux effectués dans le domaine de l'immunopathologie, sembleraient indiquer qu'un déficit immunologique favoriserait le développement des cancers. Expérimentalement, en effet, une carence immunitaire favorise l'obtention de tumeurs (Bariéty). Mais il s'agirait surtout d'un déficit de l'immunité cellulaire. Pour L. Israël, A. Bouvrain, J. Crosdecam et J. Mugica, les lymphocytes seraient le support essentiel des mécanismes de défense immunitaire anti-tumoraux et il y aurait une corrélation entre l'état des tests explorant la valeur de l'immunité cellulaire et l'évolutivité possible des cancers. Ces auteurs ont montré que sur 190 cancéreux testés avant tout traitement, 104 sujets avaient une intra-dermo-réaction négative, soit 54 %, ce qui est plus élevé que chez les non-cancéreux. L'altération des fonctions immunitaires constitue un élément pronostique important. En effet, si les intra-

dermo-réactions sont négatives lors du début du traitement palliatif, la durée de vie serait réduite de trois fois (L. Israël). Ce pronostic péjoratif a été confirmé dans une étude effectuée dans le Service (J. Miguères, A. Jover, A. Lévy) : Sur 9 patients anergiques, 5 ont présenté des métastases. Une thèse actuellement en cours dans le Service étudie particulièrement les troubles de l'immunité cellulaire chez les cancéreux pulmonaires.

Quant à nous, nous avons uniquement recherché l'existence d'un déficit éventuel en anticorps circulant au cours de 100 cancers bronchiques dont 72 primitifs, 26 secondaires, 2 cancers dont l'origine n'a pu être précisée. Tous ces patients bénéficiaient d'un traitement chimiothérapique ou polychimiothérapique dont l'effet immunodépresseur est connu. Une statistique effectuée dans le Service, en 1968 (J. Miguères, A. Jover, A. Lévy) montrait que sur 36 électrophorèses pratiquées chez des cancéreux, le taux des gammaglobulines, après un traitement chimiothérapique de 2 à 10 mois, avait diminué de plus de 25 % dans 9 cas, s'était maintenu dans 22 cas, et avait augmenté dans 5 cas, mais ces 5 malades avaient bénéficié d'un traitement par les gammaglobulines. Neuf immunoélectrophorèses avaient été pratiquées et avaient permis de mettre en évidence une hypogammaglobulinémie dissociée portan sur les IgM. Si un déficit immunitaire cellulaire semble favoriser le développement des tumeurs le déficit humoral en serait la conséquence, et serait donc secondaire aux cancers.

Il est difficile de faire la part chez ces malades qui ont vu leurs gammaglobulines diminuées, du traitement antimitotique et de la tumeur elle-même.

Notre recherche s'est appuyée sur l'étude, dans les dossiers, des antécédents cliniques de ces malades, sur les résultats des électrophorèses pratiquées systématiquement en considérant les valeurs relatives et absolues des gammaglobulines. Ces résultats ont été étudiés d'une part à l'entrée

des malades dans le Service, d'autre part — lorsque cela a été possible — un mois environ après la mise en route d'un traitement chimiothérapique. Nous nous sommes aidés, enfin, des examens immunoélectrophorétiques lorsqu'ils avaient été effectués.

Cette recherche n'a pu être complétée par l'étude de la qualité des immunoglobulines. Nous n'avons pas retrouvé, dans les dossiers de ces malades, de tests de sollicitation antigénique. Ces tests sont généralement effectués avec réticence chez les cancéreux, or l'existence d'une carence inapparente purement qualitative, peut se rencontrer chez ces sujets (Hersch).

Recherche des carences en immunoglobulines au cours des cancers pulmonaires primitifs et secondaires et résultats.

L'étude des dossiers des antécédents cliniques de ces malades ne nous a rien apporté de particulier et n'a pas eu de valeur d'orientation dans notre recherche des carences en anticorps chez les cancéreux pulmonaires. Aucun malade ne présentait, dans ses antécédents, les signes cliniques infectieux classiques des déficits immunitaires. Notre étude s'est donc basée essentiellement sur l'analyse des résultats des électrophorèses standards pratiquées systématiquement et souvent réitérées à intervalles réguliers.

— Nous nous sommes, dans un premier temps, attachés à la lecture des protéinogrammes sanguins effectués à l'entrée des malades dans le Service et avons complété cette recherche par l'étude des immunoélectrophorèses lorsque celles-ci existaient.

— Dans un deuxième temps, nous avons consulté les électrophorèses de ces malades un mois après leur entrée dans le Service lorsque leur temps d'hospitalisation le permettait, puis nous avons recherché les dossiers de patients possédant une immunoélectrophorèse effectuée après le début de la chimiothérapie.

Nous n'avons pas pu choisir pour l'immunoélectrophorèse un délai fixe d'un mois comme pour l'électrophorèse. Nous avons voulu ainsi comparer les résultats obtenus à l'entrée des malades dans le Service et ceux enregistrés après un temps donné de chimiothérapie et voir s'il existait des modifications notables du taux des gammaglobulines chez ces malades, après un traitement antimitotique.

1. *Résultats des électrophorèses en valeurs absolue et relative à l'entrée des malades dans le Service :*

	TAUX DES GAMMAGLOBULINES		
	moins de 14 %	de 14 à 20 %	plus de 20 %
Nombre de malades	1	64	35
	moins de 8 g ‰	de 8 à 15 ‰	plus de 15 g ‰
	1	78	21

Un malade avait donc un taux de gammaglobulines inférieur à 14 % (valetr limite selon FINE) et à 8 g ‰ en valeur absolue.

— La majorité des sujets se trouvaient dans la zone moyenne des taux de gammaglobulines. La différence, qui apparaît entre les valeurs relatives et absolues, est due au taux de protides totaux. 54 de ces malades avaient, en effet, une protidémie totale inférieure à la valeur moyenne normale de 70 g ‰ (en nous référant à SELIGMANN).

— Donc, à la lecture de ces chiffres, un malade pouvait être suspecté de carences en anticorps. Les résultats de son protéinogramme sanguin étaient les suivants :

Malade n° 1 - L... Marie-Claire, 52 ans (1966) :

Protides totaux : 60 g ‰
Albumine : 58 %
Globulines : alpha 1 : 6 %
alpha 2 : 17 %
béta : 11 %
gamma : 8 %.

Valeur absolue des gammaglobulines : 4,80 g ‰.

Cette malade n'avait pu bénéficier d'immunoélectrophorèses, en effet, elle devait décéder quelques jours après son entrée dans le Service, mais une autre électrophorèse, pratiquée 5 jours après la première, confirmait l'hypogammaglobulinémie :

Protides totaux : 60 g ‰
Albumine : 49,5 %
Globulines : alpha 1 : 6,5 %
alpha 2 : 24 %
béta : 12 %
gamma : 8 %.

Valeur absolue des gammaglobulines : 4,80 g ‰.

37 malades avaient eu, à leur entrée dans le Service, une immunoélectrophorèse qui s'était révélée nomale chez 27 d'entre eux, avait montré une hypergammaglobulinémie réactionnelle chez 8 sujets et avait mis en évidence deux hypogammaglobulinémies dissociées portant sur les IgM qui avaient échappé à l'électrophorèse standard.

Les résultats des électrophorèses standards de ces deux malades étaient les suivants :

Malade n° 2 - O... Gaspard, 73 ans (oct. 69, janv. 70) :

Protides totaux : 66 g ‰
Albumine : 50 %
Globulines : alpha 1 : 7 %
alpha 2 : 12 %
béta : 12 %
gamma : 19 %.

Valeur absolue des gammaglobulines : 12,54 g ‰.

Malade n° 3 - G... Louis, 53 ans.

Protides totaux : 54 g ‰
Albumine : 39 %
Globulines : alpha 1 : 10 %
alpha 2 : 16 %
béta : 14 %
gamma : 21 %.

Valeur absolue des gammaglobulines : 11,34 g ‰.

A l'électrophorèse, le taux des gammaglobulines paraissait normal, les IgA et les IgG étant conservées, le pic de gammaglobulines n'était pas modifié. Il a fallu l'immuno-électrophorèse, qui permet d'analyser chaque fraction d'immunoglobulines, pour faire apparaître le déficit de l'une d'entre elles.

A l'entrée dans le Service donc, 3 malades (1 cancer primitif et 2 cancers secondaires du rein et de la thyroïde ou du sein) étaient porteurs de carences en immunoglobulines.

— L'un d'entre eux (L... Marie-Claire), avait été dépistée par l'électrophorèse mais n'avait pu bénéficier d'immuno-électrophorèse qui aurait précisé la forme globale ou dissociée du déficit.

— Dans les deux autres cas, le déficit dissocié avait échappé à l'électrophorèse et avait été découvert par l'immunoélectrophorèse.

Ces 3 malades n'avaient pas subi de traitement chimiothérapique, la carence en immunoglobulines pouvait donc être imputable à la tumeur. Cependant, un déficit en anticorps pré-existant au cancer ne peut être écarté avec certitude, malgré l'absence d'infections à caractère récidivant chez ces malades, en effet, nous ne connaissions pas leur état immunitaire avant le début de leur affection.

Dans un second temps donc, nous avons analysé les résultats des électrophorèses standards après un mois de chimiothérapie chez 43 malades.

33 d'entre eux avaient, au bout d'un mois de traitement chimiothérapique, des valeurs absolues et relatives de gammaglobulines pratiquement identiques à celles enregistrées à leur entrée, 3 malades présentaient une augmentation du taux de leurs gammaglobulines aussi bien en valeur relative qu'absolue. Mais deux d'entre eux bénéficiaient à ce moment-là d'un traitement par les gammaglobulines. Enfin, chez 7 malades, la teneur en gammaglobulines avait diminué de plus de 25 % sans atteindre cependant un niveau inférieur à 14 % en valeur relative, à 8 g ‰ en valeur absolue.

On peut donc dire que le traitement chimiothérapique a eu un effet immunodépresseur dans environ 16 % des cas (7 malades sur 43), sans pourtant provoquer un véritable état de carence immunitaire humorale. Il faut noter que le Méthotrexate était présent dans la chimiothérapie de ces 7 malades.

L'immunoélectrophorèse avait été répétée chez 15 patients se révélant sans changement dans 12 cas et passant de l'hypergammaglobulinémie réactionnelle à la normogammaglobulinémie dans 3 cas.

En résumé :

Cette recherche des carences en immunogloubulines dans les cancers primitifs et secondaires du poumon, basée principalement sur l'analyse des résultats de l'électrophorèse et de l'immunoélectrophorèse, nous a permis de mettre en évidence 3 cas de carences en anticorps. L'immunoélectrophorèse a montré le caractère dissocié, portant sur les IgM, de deux d'entre elles mais n'a pas été pratiquée dans le troisième cas.

Etude analytique.

Observation n° 1

L... Marie-Claire, 52 ans (1969) : Malade hospitalisée pour pleurésie droite récidivante, d'origine néoplasique.

On relevait dans ses antécédents, d'une part l'existence d'un Halstedt gauche 10 ans auparavant pour néoplasme du sein, puis en 1963 de métastases de la hanche droite traitées par radiothérapie et par une chimiothérapie à base d'Endoxan.

En juin 1965, cette malade présenta un épanchement pleural droit s'accompagnant d'une altération importante de l'état général.

Un traitement antibacillaire d'épreuve sembla améliorer la malade mais, en octobre 1965, l'épanchement pleural récidiva et la preuve de l'origine néoplasique de cette pleurésie fut faite.

Il existait un cancer primitif du sein droit ou de la thyroïde.

L'électrophorèse standard, effectuée à l'occasion de son bilan d'entrée, mit alors en évidence l'existence d'une hypogammaglobulinémie confirmée par une autre électrophorèse 9 jours plus tard :

Le 7-1-1966	Le 16-1-1966
Protides totaux : 60 g ‰	60 g ‰
Albumine : 49,5 %	58 %
Globulines : alpha 1 : 6,5 %	6 %
alpha 2 : 24 %	17 %
béta : 12 %	11 %
gamma : 8 %	8 %
Gammaglobulines en valeur absolue : 4,80 ‰.	4,80 g ‰

Un traitement polychimiothérapique associant Endoxan, Caryolysine, Méthotrexate, Purinéthol et 6870 RP avait été mis en œuvre à son entrée dans le Service.

La malade devait décéder le 17-1-1966 avant qu'une immunoélectrophorèse ait pu être pratiquée.

Obervation n° 2

O... Gaspard, 73 ans (octobre 1969-janvier 70) : Ce malade a été hospitalisé dans le Service pour un épithélioma broncho-pulmonaire lobaire inférieur droit, associé à des opacités irrégulières de la plèvre droite, révélé par des hémoptysies.

Des métastases ischiopubiennes furent découvertes lors de sa deuxième hospitalisation ainsi qu'une image suspecte du pôle supérieur du rein gauche.

On relève dans ses antécédents, l'existence d'une bronchite chronique très ancienne (début 1914).

L'électrophorèse sanguine pratiquée à l'entrée dans le Service le 9-10-1969, donnait les résultats suivants :

Protides totaux : 66 g ‰
Albumine : 50 %
Globulines : alpha 1 : 7 %
alpha 2 : 12 %
béta : 12 %
gamma : 19 %.

Gammaglobulines en valeur absolue : 12,54 g ‰.

Une deuxième électrophorèse effectuée en janvier 1970 était peu différente :

Protides totaux : 59,5 g ‰
Albumine : 50,5 %
Globulines : alpha 1 : 7,5 %
alpha 2 : 9 %
béta : 13 %
gamma : 20 %.

Gammaglobulines en valeur absolue : 11,9 g ‰.

- Une immunoélectrophorèse, pratiquée le 9-10-1969, mettait en évidence une carence dissociée en immunoglobulines, portant sur les IgM.

- Les isohémoglutinines avaient les valeurs suivantes :

En milieu salin : hématies normales : 1/64.

hématies papaïnées : 1/256.

- Les ASLO étaient à 50 u (9-10-1969).

- Le sérodiagnostic TAB donnait les titrages suivants :

H : 1/40

— Eberth

O : 1/160

— Para A - AH

BH

— Para B

BO

1/40

CH

— Para C

CO

Un traitement polychimiothérapique associant Endoxan, Méthotrexate, Velbé, 5 F U et Purinéthol fut mis en route à l'entrée du malade dans le Service.

Obervation n° 3

G..., Louis, 53 ans (octobre 1969-février 70) : Malade hospitalisé dans le Service pour épithélioma mucoépidermoïde de la bronche lobaire supérieure droite, révélé par des crachats hémoptoïques, accompagnés d'œdèmes des membres inférieurs.

L'étude des antécédents de ce malade ne révéla rien de particulier, si ce n'est l'existence d'un tabagisme important.

Les examens complémentaires donnèrent les résultats suivants :

- Radiographies standards et tomographies : opacité juxta-hilaire homogène.

- Bronchoscopie : bourgeon friable et hémorragique de l'orifice de la bronche lobaire supérieure droite.

- Aspiration bronchique : adénocarcinome.

- Thoracotomie exploratrice : existence d'une extension tumorale à la portion inférieure de la trachée interdisant toute tentative d'exérèse.

- L'électrophorèse standard à l'entrée du malade, le 29-10-1969, indiquait :

Protides totaux : 54 g ‰
Albumine : 39 %
Globulines : alpha 1 : 10 %
alpha 2 : 16 %
béta : 14 %
gamma : 21 %.

Valeur absolue des gammaglobulines : 11,34 ‰.

- L'immunoélectrophorèse montrait une légère hypogammaglobulinémie portant essentiellement sur les IgM.

- Les isohémaglutinines révélaient la présence d'un anticorps hyperimmun anti A

— en milieu salin :

	Anti A	Anti B
- Hématies normales.	1/256	1/64
- Hématies papaïnées.	1/1024	1/512

— en milieu salin sur sérum chauffé 20 minutes à 70°C :

	Anti A	Anti B
- Hématies normales.	0	0
- Hématies papaïnées.	1/4	0

- ASLO : 10 u et 15 u.

Le malade fut soumis à un traitement associant Endoxan et Méthotrexate.

Etude synthétique.

Les limites de l'électrophorèse sont apparues très nettement au cours de cette recherche des carences en immunoglobulines chez les cancéreux broncho-pulmonaires.

En effet, si dans le premier cas elle a dépisté un déficit quantitativement net, elle n'a pu préciser sa forme globale ou partielle.

Dans les deux autres cas, les malades avaient à l'électrophorèse, une teneur en gammaglobulines normale. Il a fallu l'immunoélectrophorèse pour faire apparaître un déficit isolé des IgM. En effet, les IgM ne constituant qu'une part assez faible des gammaglobulines (5 % pour Grabar, Burtin), le pic gamma à l'électrophorèse ne se trouvait pas modifié et seule l'immunoélectrophorèse, capable d'analyser chaque fraction des immunoglobulines, a pu mettre en évidence le déficit de l'une d'entre elles.

C'est dire qu'une recherche rigoureuse des carences immunitaires devrait comporter obligatoirement une immunoélectrophorèse, faute de quoi, les déficits partiels en anticorps peuvent rester inapparents.

Les trois carences en anticorps découvertes semblent secondaires à la tumeur. Rien, en effet, dans le passé clinique de ces malades, ne permet de soupçonner l'existence d'un déficit antérieur aux cancers et d'autre part le traitement antimitotique n'aurait pas été mis en route au moment du bilan.

La chimiothérapie n'a eu d'effet dépresseur important que dans 7 cas sur 43 (soit dans 16 % environ des cas) et n'a jamais provoqué un véritable état de carence immunitaire humorale.

Conclusion

Cette recherche des carences en immunoglobulines, effectuée en analysant 100 dossiers de malades atteints de cancers broncho-pulmonaires primitifs ou secondaires, a permis de mettre en évidence 3 cas d'hypogammaglobulinémies. Deux d'entre eux avaient été découverts par une immunoélectrophorèse (observations 2 et 3) : il s'agissait de carences dissociées portant sur les IgM, le troisième (observation 1) dépisté par l'électrophorèse n'avait pas pu être précisé par l'immunoélectrophorèse. Ces 3 cas semblent être secondaires à la tumeur.

CHAPITRE V

ÉTUDE STATISTIQUE COMPARATIVE DES RÉSULTATS OBTENUS DANS LES QUATRE GROUPES D'AFFECTIONS

Cette recherche des carences en immunoglobulines, effectuée sur 494 dossiers de malades, a donc permis de mettre en évidence 9 cas de carences en anticorps, ce qui représente un pourcentage d'environ 2 %. Bernier avait isolé, par l'étude de 2 183 électrophorèses de malades, pratiquées au Laboratoire de l'Hôpital Universitaire de Cleveland, sur une durée de 18 mois, 100 cas d'hypogammaglobulinémies, soit environ 4 %.

Nos 9 cas de carences en anticorps se répartissaient de la façon suivante :

— agammaglobulinémie : 1;

— hypogammaglobulinémie :

- globales : 2,
- dissociées : 4, dont 3 portant sur les IgM et 1 sur les IgA et IgG,
- non précisées : 2.

(Ces malades n'avaient pu bénéficier d'une immunoélectrophorèse.)

— Les dilatations de bronches arrivent en tête parmi les quatre groupes d'affections pneumologiques au cours desquelles nous avions étudié ces carences en anticorps, avec 4 cas sur 9, soit environ 44 %. Ce pourcentage est un peu plus élevé que celui de Good Mazitello (30 % des cas de l'adulte). Il souligne l'importance des bronchectasies parmi les complications des syndromes de carences en anticorps.

— Les cancers broncho-pulmonaires primitifs ou secondaires occupent la seconde place : 3 cas sur 9, soit 30 %.

Il s'agissait surtout de carences dissociées portant sur les IgM (2 cas sur 3). Ces carences semblaient secondaires à la tumeur elle-même. En effet, l'absence dans le passé de ces malades d'infections variées et en particulier pulmonaire et O.R.L. à caractère récidivant, peuvent faire exclure un déficit préexistant. D'autre part, ces carences en anticorps ont été découvertes avant la mise en route d'un traitement chimiothérapique.

— La bronchite chronique ne paraît occuper qu'une place minime dans les complications des déficits immunitaires. Nous n'avons pu, en effet, mettre en évidence qu'un seul cas, soit 1 %. Ce pourcentage est proche d'ailleurs de celui de Suhs et Dowling : 1 sur 155.

Cette rareté de la bronchite dans l'agammaglobulinémie peut s'expliquer par le fait que le diagnostic de carence en anticorps est généralement porté assez tardivement, ce qui laisse le temps aux infections broncho-pulmonaires de provoquer des altérations de l'armature bronchique conduisant aux bronchectasies (R. Jean).

— Enfin, nous avons pu vérifier la rareté de la tuberculose pulmonaire comme complication du syndrome de carence en immunoglobulines : 0,5 %. La carence humorale ne semble jouer qu'un rôle très accessoire dans cette affection où l'immunité cellulaire a une grande importance (Leménager, Salvioli).

CONCLUSIONS

Un certain nombre d'affections broncho-pulmonaires dont les facteurs étiopathogéniques demeurent parfois obscurs semblent pouvoir résulter d'une carence en immunoglobulines ou comporter une telle carence en cours d'évolution. Il nous paraissait intéressant de rechercher ces carences de parti pris dans le tout venant d'un service de pneumo-phtisiologie.

Cette recherche a été réalisée dans quatre groupes d'affections : bronchectasies, bronchites chroniques, tuberculose pulmonaire, cancers bronchiques primitifs et secondaires, sur 494 dossiers de malades, hospitalisés de 1963 à 1969 dans le Service de Pneumo-Phtisiologie du Professeur Miguères, et répartis de la façon suivante :

Dilatations des bronches	94
Bronchites chroniques	100
Tuberculose pulmonaire	200
Cancers broncho-pulmonaires	100
dont 72 primitifs,	
26 secondaires,	
2 d'origine non déterminée.	

Il s'agit d'une enquête rétrospective basée essentiellement sur l'électrophorèse sanguine.

Elle s'est appuyée sur trois sortes de données :

1° L'anamnèse :

Pour mettre en évidence l'existence, dans les antécédents de ces malades, d'infections broncho-pulmonaires et extra-thoraciques, de manifestations digestives, à caractère récidivant.

2° Le protéinogramme sanguin :

Effectué systématiquement chez tous ces patients. Nous avions considéré la teneur des gammaglobulines en valeur relative et absolue, en prenant comme limites inférieures de la normale, respectivement 14 % (Fine) et 8 g ‰, avec un taux de protides sanguins situé autour de 70 g ‰ (Seligmann, Lamy).

3° Des examens plus approfondis le cas échéant :

Comprenant l'immunoélectrophorèse, seule susceptible d'analyser les diverses fractions d'immunoglobulines et de mettre ainsi en évidence l'existence de formes dissociées, les dosages des agglutinines naturelles et des anticorps antibactériens et antiviraux, les tests de sollicitation antigénique (vaccin TAB par exemple) explorant la valeur fonctionnelle des immunoglobulines. Dans ce travail, rétrospectif, ces examens ne figurent malheureusement pas souvent au dossier des patients.

Ces recherches, spécialement le protéinogramme sérique, ont permis de mettre en évidence 9 cas de *carences en anticorps*, dont :

— 4 parmi les dilatations des bronches,

— 3 parmi les cancers bronchiques avant la mise en route d'un traitement antimitotique,

— 1 parmi les bronchites chroniques,

— 1 parmi les tuberculeux pulmonaires.

Biologiquement, ces carences immunitaires se présentaient :

— 1 fois sous l'aspect d'une agammaglobulinémie majeure (observation n° 3 des bronchectasies) ;

— 8 fois sous l'aspect d'une hypogammaglobulinémie :
- 1 globale (observation n° 1 des DDB),
- 4 dissociées, dont 3 portant sur les immunoglobulines IgM (l'observation de tuberculose pulmonaire et les observations n°s 2 et 3 de cancers bronchiques) et 1 sur les IgA et IgG (observation n° 2 des DDB),

- 3 non précisées qui n'avaient pu bénéficier d'une immunoélectrophorèse.

C'est donc parmi les bronchectasies que cette recherche s'est révélée la plus rentable (près de 4 %) et dans la tuberculose pulmonaire que l'incidence des déficits en anticorps a été la plus basse (0,5 %), vérifiant l'assertion selon laquelle l'association de tuberculose pulmonaire et d'agammaglobulinémie est exceptionnelle et sans doute fortuite.

Le nombre de carences en immunoglobulines que nous avons trouvé au cours des bronchites chroniques est également très faible (1 %). Ceci peut s'expliquer par le fait que le diagnostic de déficit en anticorps est généralement porté assez tardivement, laissant aux infections broncho-pulmonaires le temps de se répéter et de provoquer des altérations bronchiques aboutissant aux dilatations de bronches.

Enfin, il semble que si une déficience de l'immunité cellulaire accompagne souvent le développement des cancers, notamment des cancers bronchiques, ceux-ci peuvent également induire des carences humorales puisque nous avons pu en trouver 3 cas (3 %) avant la mise en route d'une chimiothérapie antimitotique.

Mais cette étude des carences en immunoglobulines a été imparfaite, fondée dans cette étude rétrospective sur des examens souvent insuffisants.

L'incidence des carences en anticorps qui apparaît au terme de cette étude aurait pu être sans doute plus importante si l'immunoélectrophorèse avait été pratiquée systématiquement; on sait qu'une carence dissociée en immunoglobulines est compatible avec un profil électrophorétique normal; en effet, le protéinogramme sanguin, généralement suffisant pour apprécier un déficit quantitatif global, ne peut mettre en évidence une forme partielle ou dissociée de carence en anticorps. Enfin, *la qualité des immunoglobulines* n'ayant pas été explorée chez tous les malades soupçonnables cliniquement de carence en anticorps

au moyen des épreuves de stimulation antigénique, il se peut que des carences purement fonctionnelles, n'apparaissant ni à l'électrophorèse ni à l'immunoélectrophorèse, nous aient échappé.

Une recherche rigoureuse et complète des carences en immunoglobulines devrait s'appuyer, pour chaque malade, sur une étude détaillée des antécédents cliniques et sur une véritable enquête immunologique comprenant outre l'électrophorèse sanguine, une immunoélectrophorèse complétée par des dosages immuno-chimiques, des titrages d'agglutinines naturelles et des dosages d'anticorps antibactériens et antiviraux spontanés, enfin une exploration de la valeur fonctionnelle des immunoglobulines par des tests de sollicitation anigénique (vaccination TAB ou autres).

Vu : *Le Président,*

J. MIGUÈRES.

Vu : *Le Doyen,*

G. LAZORTHES.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 15 juin 1970.

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université,

Claude CHALIN.

BIBLIOGRAPHIE

1. Akiyoshi. — Agammaglobulinémie avec splénomégalie. *Prensa Med.*, Argentina, 17 nov. 1961, *43*, 3089, 90.

2. Allen (G.E.) et coll. — Congenital hypogammaglobulinemia with steatorrhea in two adultes brothers. *Brit. Med. J.*, 1964, *436*, 5047.

3. Allibon (E.C.), Goldie (W.), Marmion (B.P.). — Pneumonie à *pneumocytis carinii* et vaccine évolutive chez des jumeaux. *Arch. Dis. Child.*, fév. 1964, *39*, n° 203, 26-34.

4. Aron (E.), Vargues (R.), Groussin (P.), Michon (J.). — Agamma et hypogammaglobulinémie. *Presse* Médicale, 1963, *71*, 2625.

5. Barandun (S.) et coll. — Etude clinique du syndrome de manque d'anticorps. *Helv. Med. Acta*, 1959, *261*, 163-169.

6. Bariéty (M.), Paillas (J.), Rullière (R.). — Les carcinomes bronchiques primitifs. 1 vol., 641 p.

7. Becroft (D.M.O.) et Douglas (R.). — Alymphoplasie thymique, gammopathie monoclonique et pneumonie à *pneumocytis carinii* chez un nourrisson. *Arch. Dis.* Child., 1968, août, *43*, n° 230, 444-450.

8. Bernard (R.), Coignet (J.), Casamata (G.) et Guérin (E.). — Un nouveau cas de lymphocytophtisie avec hypogammaglobulinémie à manifestations respiratoires prédominantes. *Pédiatrie*, 1963, *18*, n° 7, 821-824.

9. Berneim (M.) et coll. — Les carences dissociées en anticorps. A propos d'une observation d'infections à répétition par absence de B_2 et de B_2M globulines. *Pédiatrie*, 1964, *19*, 189.

10. Bernier (G.M.). — Adult hypogammaglobulinemia. Analysis of 100 cas. *Amer. J. Med.*, 1964, *36*, 618.

11. Boe (J.). — Agammaglobulinemia. The Disease picture and what it shows, us about protection against infection. *T. Norsk Laegerofen*, 1964, *84*, 23.

12. Bothier (F.) et coll. — Les manifestations respiratoires des protéinémies et des agammaglobulinémies. *Poumon et Cœur*, 1967, *23*, n° 9, 1155-1172.

13. Bouhaha (M.) et coll. — A propos d'un cas d'agammaglobulinémie. *Tunisie Méd.*, 1964, *42*, 17.

14. Bruton (O.C.). — Agammaglobulinemie. *Pediatrics*, juin 1952, *9*, 722-727.

15. Bruton (O.C.). — A decade wit agammaglobulinémie. *J. of pediatrics*, 1962, *60*, 672.

16. Burke (B.A.), Krovetz (L.J.) et Good (R.A.). — Incidence des pneumonies à pneumocystis carinii chez les enfants atteints d'agammaglobulinémie. Pédiatrics, août 1961, *28*, n° 2, 196-205.

17. Burtin (P.), Seligmann. — Les agammaglobulinémies. *Rev. Franc., Etudes Clin. et Biol.*, 1958, *3*, 62.

18. Burtin (P.). — Un exemple d'agammaglobulinémie atypique (un cas de grande hypogammaglobulinémie avec augmentation de la B_2 macroglobuline. *Rev. Franc., Etudes Clin. et Biol.*, 1961, *6*, 286.

19. Burtin, Grabar (E.M.C.). — *Sang*, tome 1 (1300 T 10).

20. Caramia (G.) et al. — Agammaglobulinémie « 7S » ou dysgammaglobulinémie. Revue de la littérature et description d'un cas. *Minerva Pediat.*, 1964, *16*, 492.

21. Carlier (J.) et Humbert (L.). — Un cas d'agammaglobulinémie. *Rev. Liège, Méd.*, 1960, *15*, 137.

22. Cattan (R.), Frumassan (P.), Cerf (M.), Cohen-Solal (J.). — Les hypogammaglobulinémies présumées idiopathiques de l'adulte (à propos d'un cas). *Bull. Soc. Méd.*, Paris, 1957, *73*, 867.

23. Cattan (R.), Vesin (P.). — Sur un nouvel aspect des carences immunitaires. *Presse Méd.*, 1960, n° 45.

24. Cerf (M.), Cohen-Solal (J.), Cattan (R.). — Les hypogammaglobulinémies de l'adulte, présumées idiopathiques. *Sang*, 1958, *29*, 177.

25. Charpin (J.), Longefait (H.), Meyer (G.), Arnaud (A.). — Manifestations pulmonaires d'une hypogammaglobulinémie chez l'adolescent. *Marseille Méd.*, 1968, *105*, n° 2, 183-187.

26. Chetrick (A.). — Un cas d'agammaglobulinémie; son association avec la bronchectasie. *Connesticut Méd.*, décembre 1962, *26*, 701.

27. Citron (K.M.). — Agammaglobulinemia with splemnomegaly. *Brit. J. Med.*, 1957, *18*, 1148.

28. Claman (H.N.) et al. — Immunoglobulins et hypogammaglobulinemia. *Lancet 1*, 15 juin 1968, 1310-1311.

29. Cohen (A.L.), Cohen (D.). — Agammaglobulinémie avec steatorrhée et tuberculose probable. *Prensa Méd. Argent.*, 4 août 1961, *48*, n° 31, 2203-2207.

30. Collins (H.), Dudley (H.). — Agammaglobulinémie et bronchectasie : 2 cas chez l'adulte avec rapport nécropsique. *New England J. Med.*, 1955, *252*, 255.

31. Cooke (W.), Weiner (W.), Shinton (N.K.). — Agammaglobulinémie relation de 2 cas chez l'adulte. *Brit. Méd. J.*, mai 1957, n° 5028, p. 1148.

32. Corbeel (L.), Lahey (E.), Guest (G.). — Hypogammaglobulinémie chez l'enfant. *Arch., Fr. Péd.*, 1954, *11*, 561.

33. Cottalorda (B.). — Agammaglobulinémies de l'adulte et infection respiratoire (à propos de 4 observations). *Thèse*, Lyon 1964, 55 pages in *Lyon Méd.*, 22 mars 1964, *96*, 12, 801-802.

34. Della Santa (L.), Falorni (A.). — Hypogammaglobulinémie et bronchectasie. *Minerva Péd.*, 31 mars 1967, *19*, n° 13, 605-607.

35. Dieckmann (B.). — Tuberculose et sarcoïdose dans l'agammaglobulinémie. Remarques sur l'immunobiologie. *Arztl. Wschr.*, 20 nov. 1959, n° 47, 911-914.

36. d' Oelnitz (M.), Lestrade (P.), Vincent (L.), Melis (R.). — Bronchectasie chronique avec agammaglobulinémie. *Pédiatrie* 1963, *18*, 202.

37. Duroux (A.). — Les manifestations bronchopulmonaires des agammaglobulinémies. *Cahiers du Collège de Méd. des Hôp. de Paris*, n° 9, octobre 1966, p. 1, 557-559.

38. Elphinstone (R.H.), Wicker (I.G.), Anderson (A.P.). — Familial agammaglobulinemia. *Brit. Med.*, 1956, *2*, 336.

39. Fahey (J.L.). — Effects of cancer ou the immune globulins and immunity.*Ped. Ckin. N Amarican*, feb. 1969, *16*, 109.

40. Fairley (G.H.). — The treatmant of malignant diseases associated with gammaglobulin abnormalities. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1963, *56*, 637.

41. Fine (E.M.C.). — Méthodes d'électrophorèse. *Sang*, tome 1, fasc. 13 000, R. 10.

42. Freedman et coll. — Hypogammaglobulinemia et bronchial asthma. Report of two cases Adults. *Amer. J. Med.*, dec. 1958, *25*, 961-966.

43. Galy (P.) et coll. — Agammaglobulinémies de l'adulte révélées par des manifestations respiratoires. A propos de 4 observations. *Bull. Mem. Soc. Hôp. Paris*, 1964, *115*, 639.

44. Galy (P.) et coll. — Bronchopathies récidivantes par agammaglobulinémies de l'adulte. *Lyon Méd.*, -963, n° 44, 789.

45. Galy (P.), Preault-Latarget (D.D.B.), E.M.C. Poumon, tome 1, fasc. 6 002, A. 10.

46. Gilly (R.), Raveau (J.). — Manifestations pulmonaires des hypogammaglobulinémies de l'enfant. *Poumon et Cœur,* 23, n° 9, 1163.

47. Gitlin (D.). — Diminution des résistances aux infections, ses relations avec les anomalies des gammaglobulines. *Bull. New-York, Acad. Méd.,* 1955, *31,* 359.

48. Gitlin (D.). — Métabolisme protéique formation cellulaire et immunité. *Pédiatries,* 1964, *34,* 2, 198-210.

49. Gitlin (D.). — Current aspects of the structure, function and genetics of the immunoglubulin. *Annual Review of Med.,* 1966, *17,* 1.

50. Good (R.A.) et Zak (S.J.). — Disturbances in gammaglobulin synthesis. *Pediatrics,* 1956, *18,* 109.

51. Good (R.A.), Mazitello (W.F.). — Affections pulmonaires chez les agammaglobulinémiques. *Dis. Chest.,* janvier 1956, *29,* 9, 35.

52. Grilliat (J.P.), Thévenin (F.), Vautrin (D.A.). — Les hypogammaglobulinémies transitoires et pneumopathies à répétition. *Poumon et Cœur,* 1969, n° 4, t. 25, p. 381.

53. Gross (P.). — *N.Y. St. J., Med.,* 1960, *60,* 2258.

54. Gugler (E.), Barandun (S.). — Les manifestations pulmonaires du syndrome de carence en anticorps. *J. Franc. Méd. Chir. Thor.,* février-mars 1966, *20,* n° 2, 201-205.

55. Heremans (J.). — Les gammaglobulines sériques du système gamma, leur nature et leur pathologie. *Arscia. Bruxelles,* 1960, Masson, Paris.

56. Hutchinson (H.). — Agammaglobulinémie congénitale. *Lancet,* 1955, *2,* 844-847.

57. Israel-Asselain (R.), Burtin (P.), Chebat (J.). — Un trouble biologique nouveau, l'agammaglobulinémie avec B_2, *macroglobulinémie. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1960, *76,* 519.

58. Israel-Asselain (R.), Chebat (J.P.), Uzzan (D.), Derrida (J.). — Etude de 5 cas d'agammaglobulinémie avec manifestations bronchopulmonaires. *J. Franc. Méd. Chir. Thor.,* février-mars 1966, *20,* n° 2, 177-190.

59. Israel (L.), Bouvrain (A.), Cros-Décam (J.), Mugica (J.). — Contribution à l'étude des phénomènes d'immunité cellulaire chez les cancéreux. *Poumon et Cœur,* 1968, tome 24, n° 3.

60. Janeway (C.A.). — *Am. Acad. of Chicago,* oct. 1952.

61. Janeway (C.A.). — Diagnosis of hypogammaglobulinemia, editorial. *Jama,* 1962, *180,* 320.

62. Janeway (C.A.). — Gammaglobulins and agammaglobulinemia. *Clin. Proc. Child Hosp Washington,* 1964, *20,* 61.

63. Jean (R.). — Hypogammaglobulinémie ou agammaglobulinémie isolée chez l'enfant. *Presse Médicale France,* 1953, *61,* 828.

64. Jean (R.), Nezelof (Ch.), Bonnet (H.), Meylan (F.), Imbert (M.C.). — Protéinose alvéolaire et inclusions cytomégaliques pulmonaires au cours de l'alymphoplasie thymique. *Arch. Franc. Péd., nov.* 1968, *25,* n° 9, 1009-1021.

65. Kirkpatrick (Ch.), Ruth (W.). — *Amer. J. Med.,* 1966, *41,* 3, 427-439.

66. Kondi (V.) et al. — Immunoelectrophoretic study in the classification of dysglobulinemia. *Med. Inter. Bucur.,* 1964, *16,* 129.

67. Landsteiner (K.), (M.W.). — Experiments in transfert of cutaneous sensitivity to simple compounds. *Proc. Soc. Exp. Biol.,* 1942, *49,* 688.

68. Laplane (R.), Burtin (P.), Curioni (S.), Houet (C.), Graveleau (D.), le Balle (J.C.). — Sur un cas d'agammaglobulinémie atypique. Etude biologique et génétique. *Ann. Pédiat. Paris,* 1962, *9,* 281.

69. Lawrence (H.S.). — The transfert of general cutaneous sensitivity of delayed tuberculin type in man by means of constituents of disrupted leucocytes. *J. Clin. Invest.,* 1954, *33,* 951.

70. le Ménager (J.), Cattan (D.), Morel (C.), N'eel (J.P.), Bénard (Y.). — Tuberculose pulmonaire chez un agammaglobulinémique. *Revue de la tuberculose,* à paraître.

71. Lochard (J.), Paysant (P.), Streiff (F.), Renard (M.), Michaud (C.). — Agammaglobulinémie primitive de l'adulte avec splénomégalie. *Ann. Méd. Nancy,* 1963, *2,* 106.

72. Loiseau (G.), Marchand (J.). — L'agammaglobulinémie. Sa place en O.R.L. A propos d'un cas observé. *Ann. otolaryng. Paris,* 1961, *78,* 840.

73. Mackaness. — The immunology of antituberculous immunity. *Review Resp. Diseases. March.,* 1968, *97,* n° 3, 337-344.

74. Marie (J.), Etienne (P.). — L'agammaglobulinémie congénitale. *Ann. Péd. Paris,* 1957, *33,* 1101.

75. Miggiano (V.C.), Sérafini (N.A.), Ingrao (F.), Fantoli (V.S.). — Attivazione in vitro di linfociti di sangue periferico di un sogetto ipogammaglobulinemico. *Ann. Ist. Forlorini,* 1967, *27,* 253, 264.

76. Miguères (J.) et coll. — Agammaglobulinémie majeure idiopathique avec splénomégalie considérable et adénopathies médiastinales chez un adulte bronchectasique. *J. Méd. Bordeaux,* nov. 1964, *141,* n° 11, 1675-1692.

77. Miguères (J.) et coll. — Agammaglobulinémie majeure idiopathique avec splénomégalie considérable et adénopathies médiastinales chez un adulte bronchectasique. *Presse Méd.*, 27 janvier 1965, *73*, n° 5, 241-246.

78. Miguères (J.). — L'agammaglobulinémie en pratique pneumologique. *Gazette des Hôpitaux*, 10 avril 1966, p. 499.

79. Miguères (J.), Layssol (M.), Boissezon (J.F. de), Albou (D.). — Agammaglobulinémie et bronchectasies; à propos de 2 observations. *J. Franc. Méd. Chir. Thor.*, février-mars 1966, *20*, n° 2, 165-175.

80. Miguères (J.), Jover (A.), Lévy (A.). — Incidence de la chimiothérapie antimitotique des cancers bronchopulmonaires inopérables sur les processus immunitaires. *Poumon et Cœur*, 1968, *23*, n° 3.

81. Minetto (E.), Ricci (C.), Lavezzaro (G.), Quaglia (V.). — Pneumopathie chronique par déficit immunitaire, AGG acquise. *Press. Méd.*, 20 janvier 1968, *76*, n° 3, 111-114.

82. Moulias (R.). — Immunologie et pathologie pulmonaire. *Press. Méd.*, 1969, 77, n° 20, 761

83. Olmer (J.), Carcassone (Y.). — Sur un cas d'agammaglobulinémie acquise de l'adulte. *Marseille Médical*, 1965, 102-129.

84. Painter (T.S.), Korst (D.). — Etudes sur l'hypogammaglobulinémie acquise. Evidence de formation d'anticorps et relation d'un cas associé à un asthme bronchique. *New. England J. Med.*, 1er janvier 1959, *260*, n° 1, 15-21.

85. Parkes (R.). — Hypogammaglobulinémie et tuberculose. *Brit. Méd. J.*, 26 avril 1958, n° 5077, 973.976.

86. Péna-Guittian (J.) et coll. — Pathologie des immunoglobulines. Revue de la littérature et contribution d'un cas d'agammaglobulinémie due à l'absence des fractions B_2A et B_2M. *Rev. Esp. Ped.*, 1963, *19*, 233.

87. Pernod (J.), Saint-Blancard (J.), Raby (C.), Reynier (C.), Meyruey (M.M.). — Les agammaglobulinémies de l'adulte et leurs manifestations pulmonaires. *J. Franc. Méd. Chir. Thor.*, février-mars 1966, *20*, n° 2, 131-163.

88. Pernod (J.), Kermarec (J.). — Les agammaglobulinémies et leurs manifestations respiratoires. *Press. Méd.*, 5 novembre 1966, *74*, n° 47, 2411-2416.

89 Pernod (J.). — Les agammaglobulinémies et leurs manifestations respiratoires. *Méd. et Hygiène*, 7 décembre 1966, *25*, n° 758, 1236-1237.

90. Pernod (J.), Kermarec (J.). — Diagnostic et exploration d'une agammaglobulinémie en pneumologie. *Gaz. Méd. France*, 5 novembre 1967, *74*, n° 27, 5001-5010.

91. Pernod (J.), Kermarec (J.). — Les agammaglobulinémies et leurs manifestations respiratoires. *Poumon et Cœur*, 1969, *25*, n° 4.

92. Pittman (H.S.). — Taux de gammaglobulines chez des malades présentant des bronchectasies et soumis à un traitement ambulatoire. Rapport sur un cas d'agammaglobulinémie traité pendant quatre ans. *Am. Rev. Resp. Dis.*, février 1960, *81*, n° 2.

93. Porter (H.M.). — Immunologic studies in congenital agammaglobulinemia with emphasion delayed hypersensitivity. *Pediatrics*, 1957, *23*, 958.

94. Robbins (J.B.), Miller (R.H.), Aréan (V.M.), Pearson (H.A.). — Succès du traitement de la pneumonie à *pneumocystis carinii* chez un malade ayant une hypogammaglobulinémie congénitale. *New. England J. Med.*, 8 avril 1965, *272*, n° 14, 708-713.

95. Rohen (J.) et all. — Acquired agammaglobulinemia with hyper splenism. *J. Lab. Clin. Med.*, 1954, *44*, 918.

96. Romeyn (J.A.), Philoxan. — Antibody and tuberculous lesions. *The Lancet,* 1967, p. 702, 30-9.

97. Rosen (F.S.), Bougas (J.A.). — Acquied dysgammaglobulinemia. Elevation of the 19 S γ globulin et deficien cy of the 7 S γ globulin in a woman with chronic bronchiectasis. *New England J. Med.,* 1963, *269,* 25, 1336-1340.

98. Rosen (F.S.) et al. — Dangers of vaccination in lymphopenic infants. *Pediatrics,* 1964, *33,* 310.

99. Russell (J.G.B.). — Pneumonie à *pneumocystis carinii* associée à une agammaglobulinémie. *Arch. Dis. Child,* août 1959, *34,* n° 176, 338-341.

100. Saint-Laurent (G.). — Hypogammaglobulinémie. *Un. Med. Canada,* 1964, 93-31.

101. Sala (O.), Gravina (E.), Sanvitale (G.). — Anomalies des immunoglobulines (IgA, IgM, IgG) et infections récidivantes des voies respiratoires. *Practica O.R.L.,* 1968, *30,* n° 6, 353-364.

102. Salvioli (G.P.). — Sul favorevole decorso della tuberculosi in sogetto agammaglobulinemico. *Clin. Ped. Bologne,* 1964, *46,* 10407.

103. Sandor (G.). — Une conception des maladies de l'isoimmunité. *Méd. Monde,* 1964, *40,* 85.

104. Seligmann et coll. — Les états de déficit immunitaire. *Press. Méd. France,* 1966, *74,* 1729.

105. Seligmann-Lamy. — Les agammaglobulinémies. E.M.C. *Sang,* tome 2, fasc. 13022 L. 10.

106. Siguier (F.), Bétourne (C.), Lévy (R.), Dausset (J.), Guédon (J.), Robel (P.). — Les agammaglobulinémies acquises de l'adulte avec splénomégalie. *Bull. Soc. Méd. Paris,* 1957, *73,* 913.

107. Stoops (J.W.). — Aspects cliniques du syndrome de déficience en immunoglobulines. *Maandschz. Kindergeneesk,* 1963, *31,* 433.

108. Suhs (R.H.), Dowling (H.F.), Jackson (G.G.). — Hypogammaglobulinémie avec bronchite chronique ou bronchectasie. *Arch. of Int. Méd.*, juillet 1965, *116*, n° 1, 29, 38.

109. Varet (B.). — Facteurs de la carcinogénèse. *Gazette Médicale France*, 5 décembre 1967, *30*, 74, 5885.

110. Vesin (P.) et coll. — Les carences immunitaires frustes. Nouvelles études cliniques et biologiques. *Sem. Hôp. Paris*, 1964, *49*, 21.

111. Veslot (J.), Nezelof (C.), Villemin (P.). — Bécégite mortelle, agammaglobulinémie, lymphoplasmocytose et hypoplasie thymique. *Arch. Péd.*, 1966, *23*, n° 10, 1130-1134.

112. Warembourg (W.), Biserte (G.), Havey (R.), Stalinkiewiez (G.). — Etude d'un cas de carence dissociée en anticorps de l'adulte âgé. *Lille Méd.*, 1963, *7*, 2.

113. Wiersbitzky (S.), Turk (E.). — Immunoglobuline sérique et sécrétion trachéobronchique chez le nourrisson et le jeune enfant porteur de broncho-pneumopathie récidivante. *Zschz. Kinderh.*, 1968, *104*, n° 1, 1-12.

114. Wigger (H.J.), Blanc (W.A.). — Nécrose hépatique et bronchique mortelle dans une infection à adénovirus avec alymphoplasie thymique. *New. England. J. Méd.*, 20 octobre 1966, *275*, n° 16, 870-874.

115. Yoshida et all. — Congenital agammaglobulinemia. *Clin. All Round Osaka*, 1963, *12*, 2298.

116. Zauseil (J.). — Agammaglobulinémie cause de pneumopathies. *Zschr. Tub.*, juillet 1963, *120*, n°s 3-4, 194, 198.

117. Zinneman (H.H.), Hall (W.H.). — Stéatorrhée et tuberculose probable avec hypogammaglobulinémie acquise. *Am. Rev. Tub.*, novembre 1956, *74*, n° 5, 773-782.